Aus dem Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt der Reichsparteitage Nürnberg
(Vorstand: Stadt-Obermed.-Rat Prof. Dr. med. A. Lauche)

Das primäre Lungenkarzinom und seine Aetiologie

(nach den Sektionsergebnissen der Jahre 1933—1939 in Nürnberg).

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen

vorgelegt von

Gustav Adolf Vonend

aus Ansbach/Mittelfranken.

Tag der mündlichen Prüfung: 12. Dezember 1939.

1940.

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

1940 №105

Referenten: Prof. Dr. E. Kirch und

Prof. Dr. A. Lauche.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Meinen Eltern!

Während man bezüglich der Zunahme oder Abnahme der Krebssterblichkeit im allgemeinen noch nicht zu einem endgültigen Standpunkt gelangt ist, scheint diese Frage doch für das primäre Lungenkarzinom im Sinne der Zunahme endgültig entschieden zu sein. Dieser Feststellung als gemeinsames Ergebnis zahlreicher und zum Teil umfangreicher statistischer Untersuchungen steht die Tatsache gegenüber, daß die gleichzeitig gemachten Angaben über den Zeitpunkt des Zunahmebeginns sowie über den Umfang der Zunahme des Lungenkarzinoms erhebliche, nach den einzelnen Gebieten verschiedene Schwankungen aufweisen. Wie immer man auch bisher die allgemeine Zunahme zu erklären versuchte, so lassen sich doch diese gebietsweise beobachteten Abweichungen nur durch die Annahme besonderer, vorwiegend räumlich begrenzt einwirkender ätiologischer Faktoren erklären. Es ist daher nicht verwunderlich, daß, obwohl gewisse Tatsachen die Zunahme für ein bestimmtes Gebiet zu bedingen scheinen, die vermutete Ursache für andere Gebiete sich nicht bestätigen läßt. Dieser Umstand erschwert naturgemäß die Untersuchungen über die Aetiologie des Lungenkarzinoms im allgemeinen ganz wesentlich. Nur die Zusammenfassung möglichst zahlreicher Untersuchungsergebnisse und die dadurch bedingte Erfassung größerer Siedlungsgebiete wird daher den entsprechenden Ueberblick vermitteln und vor Fehlschlüssen bewahren, die sich aus dem oft kleinen Material der einzelnen Arbeiten ergeben würden.

Diese Forderung, das Netz der untersuchenden Stellen noch weit dichter zu gestalten, erweist sich jedoch nur dann als sinnvoll, wenn für die Untersuchungen möglichst objektive Unterlagen zur Verfügung stehen. So zweckmäßig für gewisse Fragestellungen z. B. die Totenscheindiagnosen als Ausgangspunkt gewählt werden, so ungeeignet erscheinen diese zur Bearbeitung des Lungenkarzinoms. Dies besonders deshalb, da die Totenscheindiagnosen, die den Todesursachenstatistiken zugrunde liegen, oft mit den wirklichen Todesursachen nichts zu tun haben und der Vomhundertsatz der Fehldiagnosen erschreckend hoch ist. So weist Stupening darauf hin, daß nach Angaben verschiedener Pathologen die Fehldiagnosen in den bestgeleitetsten und modernst eingerichteten Kliniken 15

bis 20% betragen. Nach Lubarsch muß man beim Krebs, als Krankheitsgruppe betrachtet, sogar mit 33,4% Fehldiagnosen rechnen, wobei allerdings alle Fehlermöglichkeiten, die sich im Endergebnis zum Teil aufheben, einzeln gerechnet sind. Stupening sagt mit Recht, obwohl er sich zur Feststellung der Häufigkeit der Krebserkrankung der Todesursachenstatistik bedient: „Wie hoch mag der Vomhundertsatz beim ganz auf sich gestellten praktischen Arzt auf dem Lande sein?", wobei die Ausfüllung der Totenscheine durch Leichenbeschauer, Standesbeamte, Gemeindeschreiber oder gar Angehörige nur ergänzend erwähnt sei. Die Todesursachenstatistik bietet somit weniger einen Ueberblick über die wahren Verhältnisse als vielmehr über die gestellten Diagnosen und gestattet bei Zunahme einer Erkrankung lediglich den Schluß, daß an die betreffende Todesursache öfter als vorher gedacht wurde; nicht aber ist damit die objektive Zunahme auch wirklich bewiesen. Wie groß müssen demnach die diagnostischen Fehlermöglichkeiten für einen einzelnen Organkrebs wie das primäre Lungenkarzinom sein, das sich oft hinter klinisch leichter und oft allein feststellbaren Folgeerscheinungen der Neubildung verbirgt! In diesem Zusammenhang sei auf die Beobachtung von Döhnert hingewiesen, der ebenfalls die Bedeutung der pathologischen Untersuchung betont und sogar von einer praktischen Unbrauchbarkeit alleiniger klinischer Untersuchungen oder bloßer Anfragen spricht. Denn obwohl bei klinischen Untersuchungen der Joachimsthaler Belegschaft nur wenig Anhaltspunkte für das Vorliegen eines Lungenkrebses gefunden werden konnten, zeigten Sektionen, daß sich unter 17 Todesfällen 53% sichere Lungenkarzinome befanden. W. Fischer gibt als Mindestzahl der Fehldiagnosen beim primären Lungenkrebs 10% an und glaubt, daß diese Zahl für manche Krankenhäuser sogar vielleicht 80—90% betragen kann. Trotz des Vorteils, durch die Todesursachenstatistik sämtliche Verstorbene erfassen zu können, ist diese für die Bearbeitung des Lungenkarzinoms in Uebereinstimmung mit anderen Autoren (Probst, W. Fischer, Vaandrager, Schreiber, Uthmöller, Schulze u. a.) demnach abzulehnen zugunsten der auf Sektionsbefunden beruhenden statistischen Angaben, auch wenn auf diese Weise nur ein Teil der Verstorbenen (nach Lubarsch 4—5% in Deutschland) erfaßt wird. Gerade für das Lungenkarzinom überwiegt die Möglichkeit einer fast einwandfreien Krankheitsbestimmung alle sonstigen Einwände, die gegen Sektionsstatistiken erhoben werden. Zudem lassen sich Fehlermöglichkeiten, die sich aus der Mitzählung von sezierten Totgeburten z. B. ergeben könnten, durch Ausschaltung der Verstorbenen unter dem 20. Lebensjahr aus dem Sektionsmaterial vermeiden, obwohl diese und andere

Fehlermöglichkeiten am selben Material als unveränderlich zu betrachten sind und damit einen Vergleich mit früher oder später veröffentlichten Arbeiten des gleichen Instituts, aber auch mit entsprechend aufgebauten Mitteilungen anderer Untersucher durchaus ermöglichen. Ein gewisser Fehler ergibt sich wohl aus der für die einzelnen Orte verschiedenen Zusammensetzung des Sektionsmaterials, weshalb eine nähere Bezeichnung der Verteilung der sezierten Verstorbenen auf die einzelnen Kliniken oder Fachabteilungen eines Krankenhauses oder diesbezüglicher Veränderungen im untersuchten Zeitraum wünschenswert ist und die erstrebte Genauigkeit des Untersuchungsergebnisses, vor allem zwecks Vergleiches mit den Ergebnissen anderer Institute, vorteilhaft erhöhen kann.

Daß die Sektionsbefunde in wertvollster Weise durch weitere Unterlagen wie z. B. Krankenblätter der sezierten Verstorbenen ergänzt werden, bedarf keiner besonderen Erwähnung.

In dem Bestreben, mit beizutragen, die bisher noch offenen Lücken unter den Gebieten zu schließen, für die entsprechende Untersuchungen im Sinne der obigen Ausführungen noch fehlen, habe ich es auf Anregung von Herrn Prof. Dr. A. Lauche unternommen, das Verhalten des primären Lungenkarzinoms am Sektionsmaterial des Pathologischen Instituts am Allg. Krankenhaus in Nürnberg in den Jahren 1933 (ab 1. V.) bis 1939 (bis 30. IV.) aufzuzeigen und an Hand der erreichbaren Krankengeschichten den Fragen nach den ätiologischen Faktoren nachzugehen.

In dem angegebenen Zeitraum kamen 7197 Verstorbene zur Sektion, darunter 1293 Karzinome mit Einschluß von 90 primären, histologisch untersuchten Lungenkarzinomen. Dabei habe ich den Karzinomen noch die Seminome und malignen Strumen hinzugerechnet, soweit diese sich bei der mikroskopischen Untersuchung als maligne epitheliale Neubildungen erwiesen. Gezählt wurden sämtliche Karzinomträger, unabhängig davon, ob der Krebs bei der Sektion lediglich Zufallsbefund war oder der Tod früher oder später nach einer Operation wegen eines histologisch als Karzinom gesicherten Tumors eingetreten war.

Bezüglich der Verteilung des Sektionsmaterials auf die einzelnen Kliniken, denen die zur Sektion gelangten Verstorbenen entstammten, ergeben sich beispielsweise im hiefür willkürlich herausgegriffenen Jahr 1937 für insgesamt 1268 Sektionen folgende diesbezügliche Verhältniszahlen: Med. Klinik mit Tuberkulose- und Infektionsabteilung 43,8%; Psychiatrische Klinik 21%; Chirurgische Klinik 14%; Frauenklinik und Säuglingsheim 9,6%; Urologische Klinik 3,4%; Hautklinik 0,9%. Der Rest von 8% entfiel auf Sektionen in Nürnberger und auswärtigen Friedhöfen, Alters-

heim usw. Mangels grundlegender Aenderungen seitens der Kliniken, obwohl die urologische Abteilung erst 1936 als selbständige Klinik hinzukam, dürften diese Zahlen mit unwesentlichen Aenderungen für den ganzen der Arbeit zugrundeliegenden Zeitraum gelten und das Untersuchungsergebnis um so weniger beeinflussen, als es zwecks Vermeidung des Fehlers der kleinen Zahl verfehlt wäre, allein auf Grund von Zahlenänderungen im Beobachtungsgut von 1933—1939 bindende Schlüsse zu ziehen.

Einen Ueberblick über die 7197 Sektionen bietet die Tabelle I. In der ersten Spalte habe ich für jedes Jahr getrennt die Gesamtsektionszahl angegeben und anschließend hieran die bereinigten Sektionszahlen aufgeführt, die durch Abzug der zur Sektion gelangten, vor Vollendung des 20. Lebensjahres Verstorbenen einschließlich der sezierten Totgeburten und Kleinkinder gewonnen wurden und den Vergleich mit den Angaben der Literatur erleichtern sollen. Die 3. Spalte gibt Auskunft über die jährlich zur Beobachtung gekommene Anzahl Karzinome, deren Verhältniszahlen zu den Gesamtsektionszahlen anschließend genannt sind. Die letzten vier Spalten dienen der Uebersicht über die dabei beobachteten primären Lungenkarzinome, die außer in absoluten Zahlen auch in % der Gesamtsektionszahlen, der bereinigten Sektionszahlen und schließlich der gesamten Karzinome aufgeführt sind.

Tabelle I.

Uebersicht über das Sektionsmaterial der Jahre 1933 bis 1939.

Jahr	Gesamtsektionszahl	bereinigte Sektionszahl	Karzinome	Karzinome in % der Gesamtsektionszahl	Lungenkarzinome	Lungenkarzinome in % der Gesamtsektionszahl	Lungenkarzinome in % d. bereinigten Sektionszahl	Lungenkarzinome in % d. Karzinome
1933 (ab I. V.)	606	533	111	18,32	6	0,99	1,13	5,41
1934	1001	876	180	18,0	12	1,2	1,37	6,67
1935	1141	1015	218	19,11	17	1,49	1,67	7,8
1936	1255	1139	229	18,25	18	1,43	1,58	7,86
1937	1268	1166	225	17,74	16	1,26	1,37	7,11
1938	1324	1204	245	18,5	14	1,06	1,25	5,71
1939 (bis 30. IV.)	602	553	85	14,12	7	1,16	1,27	8,24
Zusammen	7197	6486	1293		90			
1934—1938	5989	5400	1097	18,32	77	1,29	1,43	5,96

Aus obiger Zusammenstellung ergibt sich sowohl für die Karzinome wie für den primären Lungenkrebs nach einem gehäuften Vorkommen im Jahre 1935 ein allmähliches Absinken. Erst seit 1939 lassen für das Lungenkarzinom die bisher beobachteten Werte wieder eine gewisse Zunahme erkennen, obwohl diese auch aus dem Vergleich der Werte von 1933 und 1939 für den ganzen Zeitraum gefolgert werden könnte.

Wenn wir aber nur die ganzen Jahre und somit den Zeitraum 1934 bis 1938 an Hand der obigen Aufstellung überblicken, ergibt sich weder für die Verhältniszahlen der gesamten Karzinome noch für die Lungenkarzinome eine deutliche Aenderung im Sinne der Zu- oder Abnahme.

Es war nun zu erwarten, daß sich aus dem Vergleich mit einer anderen Fünfjahresgruppe in entsprechend großem zeitlichem Abstand ein klares Bild ergeben würde. Ich habe zu diesem Zweck die Jahre 1909 bis 1913 herausgegriffen und die ermittelten Zahlen in Tabelle II zusammengestellt. Auch für diesen Zeitraum wäre, allein betrachtet, außer einer deutlichen Zunahme der gesamten Karzinome, für das Lungenkarzinom keine klare Angabe zu machen, wobei sich der Fehler der kleinen Zahl besonders störend bemerkbar machen würde. Erst der Vergleich der Angaben für die Jahre 1909 bis 1913 mit den Zahlen für die Jahre 1934 bis 1938, der durch das Fehlen der bereinigten Sektionszahlen und der Angabe der Lungenkarzinome in % derselben in der zweiten Aufstellung in keiner Weise behindert wird, läßt eine deutliche Zunahme sowohl der gesamten Karzinome wie ganz besonders der primären Lungenkrebse erkennen.

Tabelle II.

Ueberblick über das Sektionsmaterial der Jahre 1909 bis 1913.

Jahr	Gesamtsektionszahl	bereinigte Sektionszahl	Karzinome	Karzinome in % der Gesamtsektionszahl	Lungenkarzinome	Lungenkarzinome in % der Gesamtsektionszahl	Lungenkarzinome in % d. bereinigten Sektionszahl	Lungenkarzinome in % d. Karzinome
1909	528	—	50	9,47	1	0,19	—	2,0
1910	490	—	54	11,02	1	0,2	—	1,85
1911	538	—	59	10,97	1	0,18	—	1,69
1912	595	—	68	11,43	1	0,17	—	1,47
1913	604	—	79	13,08	2	0,33	—	2,53
zusammen	2755	—	310	11 25	6	0,22	—	1,94

An Hand der Durchschnittswerte (Tabelle III) für die beiden Fünfjahreszeiträume ergibt sich bei einer 2,2 fachen Vermehrung der Gesamtsektionen und einer 3,5 fachen Zunahme der gesamten Karzinome ein Anwachsen des primären Lungenkarzinoms um das 12,8 fache. Berücksichtigen wir in entsprechender Weise das Anwachsen der Gesamtsektionen, so sind die gesamten Karzinome nur um das 1,6 fache und die primären Lungenkrebse um das 5,9 fache angewachsen, was gegenüber den gesamten Karzinomen immer noch eine Zunahme um das 3,1 fache bedeutet. Nur die letztgenannten Zahlen sind als beweisend zu betrachten, da sie den Fehler, der sich aus der progredienten Zunahme der jährlichen Sektionen ergeben würde, vermeiden.

Tabelle III.

Uebersicht über die Durchschnittswerte aus Tabelle I und II.

Jahr	Gesamtsektionszahl	Karzinome	Karzinome in % der Gesamtsektionszahl	Lungenkarzinome	Lungenkarzinome in % der Gesamtsektionszahl	Lungenkarzinome in % d. Karzinome	
1909—1913	2755	310	11,25	6	0,22	1,94	
1934—1938	5989	1094	18,32	77	1,29	5,96	
Zunahme um das	2,2	3,5	1,6	12,8	5,9	3,1	fache

Wie verhalten sich nun unsere Ergebnisse zu den diesbezüglichen Angaben der Literatur? Hier ergibt sich für die gesamten Karzinome die bereits eingangs festgestellte Tatsache, daß die Frage Zu- oder Abnahme noch nicht endgültig entschieden werden konnte. Selbst aus den auf Sektionsbefunden beruhenden statistischen Arbeiten ist keine Klarheit zu gewinnen. Ein Ueberblick zeigt vielmehr, daß den Mitteilungen, die von einer Konstanz der Krebssterblichkeit sprechen (Schweizer Gesundheitsamt), Untersuchungen gegenüberstehen, die sich für eine Zunahme (Fürth, G. v. Glinski) bzw. Abnahme (Haug, Peller, Fischer-Wasels) aussprechen. Den tatsächlichen Verhältnissen am nächsten dürfte jedenfalls die Stellungnahme von Dormanns kommen, „daß wir zwar keineswegs die echte Zunahme der Krebskrankheit als erwiesen ansehen, da wir es für unstatthaft halten, aus der statistischen Verarbeitung von Sektionsmaterial so weitgehende Schlußfolgerungen zu ziehen, daß wir aber andererseits noch weniger den Beweis für

die Nichtzunahme dieser Geisel der Menschheit als erbracht anerkennen können". Auch mein Ergebnis einer 1,6fachen Steigerung des Wertes zwischen beiden Fünfjahresgruppen spricht ganz für dessen Auffassung, wenn es auch vielleicht auf den ersten Blick mehr im Sinne einer erwiesenen Zunahme gewertet werden könnte.

Das Anwachsen des primären Lungenkarzinoms, das sich in unserem Material im Verlauf von 25 Jahren nahezu versechsfachte, wird in der Literatur, von ganz vereinzelten Ausnahmen abgesehen, für das In- und Ausland weitgehend bestätigt. Während Ebermann (nach Guszich) 1857 insgesamt 72 Fälle gesammelt hatte und noch Langhans im Jahre 1871 das primäre Karzinom der Lunge als „größte Seltenheit" bezeichnet, konnte Wolf (bei Probst) doch 1895 bereits feststellen, daß das primäre Lungenkarzinom seit 1852 in stetem Zunehmen begriffen ist. Und diese Zunahme hat bis in die jüngste Zeit entsprechend den Angaben von Fleckseder, Breckwold, Koenen, Berblinger, v. Zalka, G. v. Glinski, Katz, Probst, Perfiljev, Schreiber, Uthmöller, Franow, Schulze unter vielen anderen angehalten. So beträgt in einer Sammelstatistik von Lubarsch 1920/21 für ganz Deutschland die Zahl der Lungenkarzinome 5,4% der gesamten Krebse und 0,52% der überhaupt sezierten Fälle, und 1928 ergibt sich, wieder für ganz Deutschland, als Durchschnitt 8,6% Lungenkarzinome unter den sezierten bösartigen Geschwülsten. Nach Fischer-Wasels ergibt sich beim Vergleich der Zahlen des Frankfurter Pathologischen Institutes aus den Jahren 1929—34 mit den Zahlen der Jahre 1908—14 eine Zunahme um das 10—12fache, auf die gleichen Sektionszahlen berechnet. Hueck nennt jetzt (1937) 20—25% aller Karzinomformen gegenüber früher etwa 1—2%. Cramer gibt für 1930 sogar 28,05% Bronchialkarzinome an, auf alle männlichen Karzinomfälle berechnet. Die auffallendsten Prozentsätze werden in den Städten Sachsens erreicht (Uthmöller u. a.). Lediglich im Rheinland werden noch annähernd so hohe Zahlen gefunden. Wenn auch diese Angaben zur Zeit als oberste Grenzwerte anzusehen sind, sind doch niedrigere Prozentzahlen nicht weniger beweisend, da es ja auf die Zunahme in einem größeren Zeitabschnitt ankommt. So betrugen bei Lummerich im Sektionsmaterial für Hamburg-Barmbeck 1935 die Lungenkarzinome 10,85% der sämtlichen Karzinomsektionen und 1,08% der Gesamtsektionen, was gegenüber den Werten für 1925 (5,43% bzw. 0,81%) wenigstens für die Verhältniszahlen gegenüber den Erwachsenensektionen etwa einer Verdoppelung entspricht. Uthmöller findet für Kiel ein Anwachsen von 5% aller Karzinome und 0,425% aller Sektionen (1914—18) auf 9,09% bzw. 1,48% (1929—32), woraus sich eine Verdoppelung bzw. eine Ver-

dreifachung errechnen läßt. Bei Schulze (Leipzig) betragen die Lungenkarzinome 1913—17 1,3% der gesamten Sektionen und 7,4% der Karzinome, 1933—36 aber 2,6% bzw. 13,4%; auch hieraus errechnet sich ein Anstieg um das Doppelte. In einer bis in die letzten Jahre reichenden Statistik für Ciescyn (poln. Schlesien) findet Penecke für die allgemeine Krebssterblichkeit einen Anstieg von 11,36% (1919—27) auf 13,18% (1928—36) und für den Bronchialkrebs (in % der Krebse) von 1,31% im ersten Zeitraum auf 7,72% im zweiten. Es entspricht dies einer 5,89 fachen Steigerung für den nur 9 Jahre betragenden zeitlichen Zwischenraum. Im Göttinger Material erfuhr nach Kaufmann das Lungenkarzinom, in % der gesamten Karzinome ausgedrückt, eine Steigerung von 0,6% (1852—1907) auf 4,23% (1918—27), was einen Anstieg um das 7 fache bedeutet. Ein Anwachsen um das 3 fache für den Zeitraum 1911—23 bis 1924—30 von 0,36% auf 1,06% der gesamten Sektionen berichtet Hegler für Hamburg-St. Georg, sowie Seyfarth aus dem Verhältnis der Lungenkarzinome zu den bösartigen Geschwülsten überhaupt in Leipzig für die Jahre 1900—13 bzw. bis 1923 und in Rostock für die Zeit vor 1920, verglichen mit 1922—30 (zit. nach Cramer). Strada findet in Argentinien am Material für Cordoba eine 2,45 fache Zunahme, von 8,47% der gesamten Karzinome 1914—19 auf 20,8% für 1920—27. Aus den Angaben Stähelins für Basel läßt sich eine 2,8 fache Zunahme für den Zeitraum 1904—1926 (von 2,1% auf 5,9% der bösartigen Geschwülste) errechnen. Bei Schäfer (Horst-Wessel-Krankenhaus Berlin) zeigen die Männer eine 2,6 fache Zunahme, während die Frauen keinerlei Tendenz zur Zunahme erkennen lassen. Er macht dabei für Lungen- und Bronchialkarzinome, in % der Gesamtzahl der Karzinome ausgedrückt, für die 3 verschiedenen Dezennien folgende Angaben:

1907—1916	4,4%	Frauen,	6,8%	Männer,
1917—1926	2,7%	„	11,3%	„
1927—1936	3,1%	„	17,8%	„

Franow errechnete für das Würzburger Material 5,54% Lungenkarzinome, bezogen auf die Krebssektionen, für die Jahre 1933—36 gegenüber 2,85% für 1913—1917. Das Lungenkarzinom ist hier etwa um das Doppelte gestiegen.

Wahl (Berlin-Moabit) ermittelte am Sektionsmaterial der Jahre 1917—1927 bei Vergleich der Zahlenwerte für 1917/18 (Lungenkarzinome = 0,30% der Erwachsenensektionen) mit denen von 1926/27 (2,2%) eine mehr als 5 fache Zunahme und als höchsten Prozentsatz der Lungenkarzinome 16,45% im Jahre 1924/25. Selbst aus den Durchschnittszahlen für 1917—22 (0,62%) und

1922—27 (1,69%) ergibt sich noch eine $2\,^1/_2$fache Zunahme. Berblinger fand für Jena bei Vergleich der Zeiträume 1910—14 und 1920—24 bei Beziehung der Lungenkarzinome auf die Gesamtsektionen eine 3,8fache Zunahme. Ferner errechnet sich bei Vaandrager an Hand einer größeren zusammenfassenden Aufstellung aus der Literatur fast eine Verdreifachung aus 1,766% Lungenkarzinomen, bezogen auf die Erwachsenensektionen, für den Zeitraum 1926—30 gegenüber 0,644% für die Jahre 1906—10. In einer entsprechenden Zusammenstellung für Holland ergibt sich dabei eine Steigerung um das 5fache, von 0,184% der Erwachsenensektionen (1906—10) auf 0,949% (1926—30).

Da aber in den verschiedenen Arbeiten bei der Berechnung der Vervielfachung der primären Lungenkarzinome jeweils verschieden große Zeiträume berücksichtigt werden müssen, läßt sich ein den Verhältnissen besser gerecht werdender Ueberblick nur dadurch gewinnen, daß man die durchschnittliche Vervielfachung pro Jahr ermittelt. Es bleibt damit eine etwaige sprunghafte Zunahme, wie sie von manchen Seiten für das Jahr 1924 beobachtet wurde, allerdings unberücksichtigt zugunsten der Annahme eines mehr gleichmäßigen Anwachsens, wie es z. B. Cramer an ihrem Material, ergänzt durch die Angaben von Kikuth, beobachtet haben will. So ergibt sich z. B. für Wahls Angaben eine durchschnittliche jährliche Zunahme um das 0,54fache. Die entsprechenden Zahlen sind bei Berblinger 0,38, Hegler 0,29, Seyfarth (für Leipzig) 0,25, Uthmöller 0,24, Vaandrager 0,27 für die Literaturzusammenstellung und 0,51 für Holland. Die geringste jährliche Zunahme mit 0,1 ergibt sich aus den Zahlen von Schulze, obwohl die absoluten Zahlen wie die Prozentangaben besonders hoch liegen. Diese Beispiele, die sämtlich nur Verhältniszahlen für Lungenkarzinome gegenüber den Gesamt- bzw. Erwachsenensektionen berücksichtigten, mögen genügen, um zu zeigen, daß mein Ergebnis mit einer durchschnittlichen jährlichen 0,236fachen Zunahme mit den meisten angeführten Werten ziemlich gut übereinstimmt. Durch die Ueberbrückung eines 25jährigen Zeitraumes dürfte es zudem besondere Beweiskraft erhalten.

Die Zunahme des primären Lungenkarzinoms ist ferner aus der Verschiebung in der Reihenfolge der nach ihrer Häufigkeit im Sektionsgut geordneten Karzinome deutlich zu erkennen. So rückte das Bronchialkarzinom in dem von Cramer untersuchten Sektionsmaterial in der Zeit von 1920—26 von der 5. an die 2. Stelle und nach W. Fischer (1936, im Sektionsgut Tokios) in den letzten Jahren an die 3. Stelle. W. Hueck stellt zusammenfassend fest, daß man die Lungenkarzinome beim männlichen Geschlecht jetzt hinter die Magenkarzinome, beim weiblichen Geschlecht hinter

den Uterus- und Mammakrebsen einreihen müsse. Auch in Frankfurt a. M. kommt das primäre Lungenkarzinom unmittelbar hinter dem Magenkrebs (Fischer-Wasels).

In ähnlicher Weise änderte sich das Bild im Nürnberger Sektionsgut. Ich habe zu diesem Zweck das 1. Jahrfünft mit den zusammengenommenen Werten der Jahre 1934 und 1938 verglichen. Demnach rückte das primäre Lungenkarzinom von der 8. Stelle in den Jahren 1909—13 in der Aufstellung für 1934 und 1938 an die 4. Stelle unter den gesamten Karzinomen, so daß es z. B. für das männliche Geschlecht jetzt an 3. Stelle, hinter den Krebsen des Magens und Darmkanals und unmittelbar vor den Prostatakrebsen steht. Beim weiblichen Geschlecht dagegen ist die Positionsänderung unwesentlich, da es jetzt an 7. Stelle eingereiht ist.

Aehnlich lautet auch die alle bösartigen Neubildungen umfassende Mitteilung im Statistischen Jahrbuch für das Deutsche Reich von 1934 für das Stichjahr 1932. Bei den Männern stand der Lungenkrebs an 5. Stelle hinter den Krebsen des Magens, der Geschlechtsorgane, der Leber und des Verdauungskanals; bei den Frauen aber nahm er die 8. Stelle ein (I. Meyer).

Auf Grund der bisherigen Untersuchungen ist somit die Zunahme des primären Lungenkarzinoms im Nürnberger Sektionsgut ebenso wie an anderen Orten eine Tatsache, die keinerlei Zweifel erlaubt. Wie weit dabei die Zunahme besonders das männliche Geschlecht betrifft (Schulze, Schäfer), kann ich für meine Fälle nicht sicher entscheiden.

Von diesen 90 primären Lungenkarzinomen entfallen 74 auf das männliche und 16 auf das weibliche Geschlecht, was bei Vergleich dieser absoluten Zahlen einem Verhältnis von 4,63 : 1 entspricht. Diese Zahl hat jedoch nur untergeordnete Bedeutung, obwohl fast sämtliche Angaben in der Literatur auf diese Weise ermittelt wurden. Diese Berechnungsweise setzt voraus, daß bei den zur Sektion gelangenden Verstorbenen Männer wie Frauen in gleich großer Anzahl vertreten sind. Abgesehen von einem zufälligen Zusammentreffen dieser Möglichkeit ist aber immer ein Ueberwiegen eines Geschlechtes festzustellen. W. Fischer weist z. B. auf das Ueberwiegen der sezierten Männer an den meisten Instituten gegenüber den Frauen hin. Es ist daher auf diese Tatsache auch bei der Feststellung der Verteilung des primären Lungenkarzinoms auf die beiden Geschlechter entsprechende Rücksicht zu nehmen. Ich habe deswegen für beide Geschlechter die Lungenkarzinome in % der bereinigten Sektionszahlen für den Zeitraum 1933—39 angegeben und die erhaltenen Prozentzahlen verglichen. Demnach entfallen 74 Lungenkarzinome auf 3659

Männer = 2,02% und 16 auf 2827 Frauen = 0,57%. Aus dem Vergleich der beiden Werte ergibt sich somit als richtige Geschlechtsverteilung Männer : Frauen 2,02 : 0,57 = 3,54 : 1.

Wie bereits erwähnt, ist bei den Angaben anderer Untersucher dieser Fehler nicht berücksichtigt, da den Berechnungen die absoluten Zahlen zugrunde gelegt sind. Wenn ich trotzdem etliche Zahlenwerte zwecks Vergleichs mit meinem erstgenannten, aus absoluten Zahlen errechneten Ergebnis anführe, bin ich mir doch der Unzulänglichkeit dieses Versuches durchaus bewußt. Dies scheint besonders für die Angaben von Schoen und Naumann (Univ.-Poliklinik Leipzig) zu gelten, die als Verhältnis Männer : Frauen 14,6 : 1 bei 80 Fällen ermittelten; auch fehlen hier Angaben, wie weit das Ergebnis durch Sektionen gestützt wurde. Die überhaupt höchste Mitteilung findet sich bei Seele; fand er doch unter 52 zur Sektion gelangten Fällen des Städt. Krankenhauses Berlin-Pankow 50 mal das männliche und 2 mal das weibliche Geschlecht befallen, was einer Verhältniszahl von 25 : 1 entsprechen würde. Demgegenüber finden Penecke-Ciescyn (poln. Teschen) für 19 Fälle ein Ueberwiegen der Männer gegenüber den Frauen im Verhältnis von 3,75 : 1; Fleckseder (Wien) 6,75 : 1; Lummerich (Hamburg-Barmbeck) 11 : 3 = 3,6 : 1; Peters (Berlin-Moabit, zit. nach Lummerich) 202 : 50 = 4 : 1; Tsutomi (Japan) für 11 Fälle 2,7 : 1. Nach Mattick und Burke (Vereinigte Staaten) ist das Lungenkarzinom bei Männern 5 mal so häufig wie bei Frauen. Ein ähnliches Ergebnis findet Cramer (Hamburg-Eppendorf) in den Jahren 1925—1934: Männer : Frauen = 5,26 : 1, sowie Kühn (bei Cramer) für Neu-Kölln mit 5,59 : 1. Aehnlich ist die Verhältniszahl mit 5,8 : 1 bei Müller, wo 82 Männern nur 14 Frauen gegenüberstehen. El Gazayerli findet für Edinburgh (1936) 83% Männer und 16,8% Frauen = 4,9 : 1; Uthmöller (Kiel) für den Zeitraum 1929—32 4,5 : 1. Auf Grund einer Zusammenstellung aus 44 Arbeiten findet Vaandrager als Verhältnis Männer : Frauen 2239 : 706 = 3 : 1 und für das gesamte holländische Material 213 : 59 = 3,5 : 1. Beide Werte stimmen ziemlich gut mit dem Ergebnis von W. Fischer an 4203 Fällen mit 3249 Männern und 954 Frauen = 3,5 : 1, bei Berücksichtigung des Ueberwiegens der sezierten Männer über die Frauen in den meisten Instituten aber etwa 3 : 1, überein, sowie mit den Angaben von Fischer-Wasels, der nach dem Durchschnitt der Statistik das Lungenkarzinom beim Mann 3—4 mal so häufig wie bei der Frau findet. Franow findet für 64 Lungenkarzinomfälle im Zeitraum von 1908—1936 eine Mehrbeteiligung der Männer gegenüber den Frauen mit 1,82 : 1, weist aber darauf hin, daß in den letzten Jahren, etwa ab 1932, auch in Würzburg das Karzinom der Lungen

bei den Männern weit mehr in den Vordergrund tritt als vorher; für 1932—36 ergibt sich demnach ein Verhältnis von 4,7 : 1. Nur in einer Arbeit wird ein Ueberwiegen der Frauen mitgeteilt (Gaud Krasting); für 8 Männer und 11 Frauen betrug die Verhältniszahl 0,73 : 1.

Das am häufigsten vom primären Lungenkarzinom betroffene Lebensalter ist, den meisten Angaben anderer Arbeiten zufolge, das 6. Lebensjahrzehnt, dem 50. bis 60. Lebensjahr entsprechend. Nach W. Fischer trifft auf Grund einer Uebersicht über 1888 Fälle fast genau $^1/_3$ davon auf diese Altersklasse und ebenso fast $^1/_3$ auf das Alter von 60 Jahren aufwärts. Bei Penecke gehören 58,42% der Fälle dem 6. Jahrzehnt an. Für Dortmund und Umgebung finden sich die meisten Lungenkarzinome im Alter zwischen 30 und 50 Jahren (Schamoi, zit. nach Lummerich), für Hamburg-Barmbeck (Lummerich) zwischen 40 und 60 Jahren. Nach Tsutomi kommen auf das Alter zwischen 40 und 50 Jahren mehr als die Hälfte der Fälle. Mattick und Burke treffen die größte Anzahl zwischen den Altersstufen 40 und 70 Jahren, betonen aber das Auftreten der meisten Fälle im 5. Jahrzehnt. Bei Probst entfallen 21 von 74 Fällen auf das 5. und 6. Jahrzehnt. In entsprechender Weise umfaßt bei Cramer die meist betroffene Altersklasse mit etwa $^1/_3$ der Fälle die Jahre 50 bis 60, worauf das 7. Jahrzehnt und erst in größerem Abstand das 5. und 8. folgen. Bei Fleckseder fällt der Höhepunkt auf das Alter zwischen 60 und 70 Jahren mit 45,16% von 62 Fällen, während dieser von den Frauen bereits in den Jahren zwischen 45 und 60 erreicht wird. Auch Wahl findet bei Männern das 6. und 7. Dezennium, bei Frauen das 5. am häufigsten befallen. Dieser Beobachtung des früheren Auftretens des Lungenkarzinoms bei den Frauen, was Fleckseder mit dem in diesen Zeitraum fallenden Wechsel in Zusammenhang bringt, stehen jedoch Arbeiten gegenüber, die das Gegenteil ermittelten. So findet Peters die größte Häufigkeit des Lungenkarzinoms bei Männern im Alter von 50 bis 70 Jahren, bei Frauen aber zwischen 60 und 80 Jahren. Bei Uthmöller beträgt das Durchschnittsalter für Männer 58 und das für Frauen 62 Jahre, für beide Geschlechter aber entsprechend dem starken Ueberwiegen der Männer $58\,^3/_4$ Jahre. Nach Vaandrager ist auf Grund der Aufteilung der absoluten Lungenkrebszahlen nach Altersgruppen das häufigste Vorkommen für beide Geschlechter für die Zeitgruppe zwischen 50 und 60 Jahren durch den Prozentanteil Männer, bezogen auf sämtliche Fälle, bedingt, während sich für den Frauenanteil weder in der Uebersicht an Hand der Literaturangaben noch im holländischen Material eine Vorliebe des Lungen-

krebses für eine bestimmte Lebenszeit ermitteln läßt. Vielmehr liegt der Höhepunkt einmal um 40 Jahre, dann wieder in der Richtung auf das 70. Jahr. Wenn die Anzahl der Lungengeschwülste einer bestimmten Altersgruppe in % der in der betreffenden Altersgruppe einzuordnenden Sektionen ausgedrückt wird, wodurch sich eine Unabhängigkeit von der Zusammensetzung des Sektionsmaterials erzielen lassen soll, findet Vaandrager das stärkste Befallensein der Männer wieder zwischen 50 und 60 Jahren, bei den Frauen aber zwischen 60 und 70 Jahren. Diese Feststellung findet sich auch am Nürnberger Sektionsgut bestätigt.

Für die 90 primären Lungenkarzinome beträgt das Durchschnittsalter bei den 74 Männern 55,62 Jahre, bei den 16 Frauen 62,44 Jahre und für beide Geschlechter, der Mehrbeteiligung des männlichen Geschlechtes entsprechend, 56,83 Jahre. Auch die Berechnung der Prozentzahlen für die Lungenkrebse in den einzelnen Altersgruppen gegenüber den in den betreffenden Altersgruppen einzuordnenden Sektionen bestätigt das obige Ergebnis.

In Tabelle IV habe ich sowohl für Männer und Frauen getrennt wie für beide Geschlechter gemeinsam die auf die einzelnen Altersgruppen treffenden bereinigten Sektionszahlen sowie die Anzahl der Lungenkrebse angegeben und letztere in % der ersteren ausgedrückt.

Tabelle IV.

Altersgruppenverteilung.

Jahre	Männer			Frauen			zusammen		
20—30	289	1	0,35 %	196	—	—	485	1	0.21 %
30—40	394	9	2,28 %	304	—	—	698	9	1,29 %
40—50	455	9	1,98 %	394	1	0,25 %	849	10	1,18 %
50—60	788	25	3,17 %	570	4	0,7 %	1358	29	2,14 %
60—70	976	21	2,15 %	655	7	1,07 %	1631	28	1,72 %
70—80	628	8	1,27 %	511	4	0,78 %	1139	12	1,05 %
80—90	122	1	0,82 %	182	—	—	304	1	0,33 %

Der älteste Fall erreichte bei den Männern ein Alter von 83 Jahren, bei den Frauen von 71 Jahren, der jüngste Fall war 25 bzw. 47 Jahre alt.

Bei El Gazayerli betrug das höchst erreichte Alter nur 76 Jahre; bei Kaufmann zählte im Basler Material mit 24 Fällen, wobei die Frauen mit 13 in der Mehrzahl waren, die älteste Frau 83 Jahre und Hedinger (bei Kaufmann) erwähnt ein Zylinderzellen-Karzinom bei einer 89jährigen Frau. Luchsinger nennt einen Mann mit 89 Jahren. W. Fischer schließlich führt einen Fall mit 99 Jahren (unter insgesamt 1888 Fällen) an.

Bezüglich der jüngsten Fälle erwähnt Penecke einen 27jährigen Tischler und eine 30jährige Beamtenfrau. Bei El Gazayerli war unter 95 Fällen der jüngste 18 Jahre alt. Vaandrager zitiert einen Jungen von 20 Jahren bei Letulle, ein 19jähriges Mädchen bei Krompecher, sowie bei Huguenin drei Jungen von 21, 18 und 12 Jahren. Vaandrager selbst erwähnt einen Fall bei einem 11jährigen Jungen mit ausgebreiteten Metastasen in den verschiedensten Organen, wobei gleichzeitig eine ausgesprochene Pubertas präcox bestand. Er sieht damit die von Askanazy und Linser vertretene Ansicht bestätigt, daß die sexuelle Entwicklung eine Rolle bei der Entstehung von malignen Neubildungen spiele, und daß, wenn Geschwülste bei sehr jungen Individuen auftreten, auch meistens eine sexuelle Frühreife bestehen soll. Lereboullet, Carnier und Courtial berichten von einem primären Lungenkrebs bei einem 5jährigen Mädchen, der die ganze rechte Thoraxseite eingenommen und das Herz sowie die Leber erheblich verdrängt hatte. W. Fischer führt ein Adeno-Karzinom bei einem 18 Monate alten Mädchen (Schwyter) an; nach Fischer-Wasels findet sich der früheste Fall von Lungenkarzinom bei einem 16 Monate alten Kind (Beardsley). Auf die naheliegende Frage des Zusammenhanges von Mißbildung mit der Entstehung eines primären Lungenkarzinoms wird später noch näher einzugehen sein.

Bezüglich der Lokalisation des primären Lungenkarzinoms in den Lungen wird von den meisten Bearbeitern ein vorwiegendes Befallensein der rechten Lunge festgestellt. Nach Perutz (bei Guszich) betrafen 35% die linke Seite, aber 54% die rechte und 10% hatten sich in beiden Lungen lokalisiert. Annähernd gleiche Verhältnisse finden Penecke in seinem Material, wo 7mal die linke Lunge und 12mal die rechte befallen war, sowie Kuroda und Kawahata bei 12 Lungenkrebsfällen bei Generatorgasarbeitern, wo 4 auf die linke Lunge und 8 auf die rechte entfielen. Bei Wahl ist die rechte Lunge gegenüber der linken im Verhältnis 50 : 31 betroffen. Aus einer Zusammenstellung verschiedener Angaben aus der Literatur ermittelt Breckwoldt eine Bevorzugung der rechten Lunge mit 273 : 230 gegenüber der linken, wobei seine eigenen Zahlen ein Verhältnis von 27 : 16 ergeben. In ähnlicher Weise (auf Grund von 15 Literaturangaben) findet Vaandrager eine Mehrbeteiligung der rechten Lunge mit 727 : 592 = 55,1 : 44,9%. Wenn auch dieses Mehrbefallensein der rechten Lunge zunächst als tatsächliche Bevorzugung der rechten Seite erscheinen mag, lehnt doch bereits W. Fischer, dessen 784 Fälle mit 55,4% die rechte Lunge und mit 44,6% die linke betreffen, die Annahme einer be-

sonderen Bevorzugung der rechten Lunge durch das primäre Lungenkarzinom ab, indem er auf das größere Volumen derselben gegenüber der linken Lunge hinweist. Nach Untersuchungen von Björkman verteilt sich das gesamte Lungenvolumen zu 45% auf die linke und zu 55% auf die rechte Lunge, was gut zu den auf Grund anatomischer Studien gefundenen Werten paßt. Die Stellungnahme Fischers erscheint um so berechtigter, als mehrfach das Befallenwerden der beiden Lungen zu fast gleichen Teilen beobachtet wird (Lipschitz, Materna, Cramer, Franow und besonders Vaandrager für Holland, u. a.). Völlig gleiche Zahlen für beide Seiten nennt z. B. Uthmöller. Bisweilen wird sogar ein etwas häufigeres Auftreten in der linken Lunge mitgeteilt. So entfallen bei Fleckseder 32 Fälle auf die linke Lunge und 30 auf die rechte; bei Probst sind 40 links und 36 rechts lokalisiert. Auch meine Fälle betreffen mehr die linke Seite, und zwar finden sich 50 primäre Lungenkarzinome in der linken Lunge = 55,56% und 40 = 44,44% in der rechten.

Warum nun verschiedentlich ebenso wie im Nürnberger Material das primäre Lungenkarzinom häufiger in der linken Lunge angetroffen wird, ist durchaus unklar. Das Mehrbefallensein der rechten Lunge suchte man beispielsweise (Perutz, zit. nach Wahl) mit dem Verlauf des rechten Bronchus zu erklären, der eine mehr direkte Fortsetzung der Trachea bildet und so viel mehr dem Staub und anderen chronischen Schädigungen ausgesetzt ist. Mit Recht weist demgegenüber Vaandrager darauf hin, daß, falls diese Annahme zu Recht bestünde, ein viel ausgeprägterer Unterschied zugunsten der rechten Lunge zu erwarten sei, so etwa wie bei den Corpora aliena für den rechten und linken Hauptbronchus. Er möchte vielmehr die Ursache, besonders da die Lungengeschwülste oft vom Beginn der Bronchien für einen bestimmten Lappen ausgehen, darin sehen, daß die rechte Lunge durch ihren Mittellappen eine Anzahl Bronchien und Bronchusteilungsstellen mehr besitzt als die linke Lunge. Diese anatomisch unterbauten Deutungsversuche aber müssen durch die erwähnten Beobachtungen über eine häufigere Lokalisation in der linken Lunge zum mindesten als sehr zweifelhaft erscheinen, da nicht einzusehen ist, warum sich die in jedem Fall in gleicher Weise vorhandenen anatomischen Gegebenheiten nur in einem Teil der Mitteilungen ausgewirkt haben sollen. Ich möchte gegenüber dieser Betonung der Verhältnisse am starren bzw. ruhenden Organismus mehr die physiologischen Gegebenheiten in den Vordergrund stellen. Ich sehe in der von der jeweils ausgeübten Arbeit abhängigen Beatmung der Lungen und zwar weniger nach der Luftmenge als vielmehr nach der Beteiligung vorwiegend der rechten bzw. linken

Lunge ein wesentliches Moment, das aber erst durch entsprechende arbeitsphysiologische Untersuchungen näher geklärt werden müßte. Besonders interessant in dieser Hinsicht ist eine Mitteilung von Dittrich, daß bei verschiedenen Körperbewegungen, so besonders beim Laufen, beträchtliche Beatmungsunterschiede beider Lungen vorkommen. Er spricht in diesem Zusammenhang von „Halbseitenatmung mit periodisch wechselnder vorwiegender Beanspruchung der rechten oder der linken Seite" und sieht die Ursache dafür in der wechselnden Verformung des Rumpfes und der oberen Extremitäten. Einen neuen Gesichtspunkt bringen Kühn und Buschbeck (bei Schulze) durch die Beobachtung, daß das Ueberwiegen der rechten Seite in neuerer Zeit von einem Mehrbefallensein der linken Seite abgelöst wird. In der Tat kann Schulze diese Beobachtung bestätigen. Während noch im Zeitraum 1913—17 die rechte Lunge gegenüber der linken im Verhältnis 2 : 1 betroffen ist, ist in den Jahren 1933—36 die linke Seite im Verhältnis 1,1 : 1 gegenüber der rechten häufiger befallen. Mangels eines größeren zusammenhängenden Zeitabschnittes muß ich von einem entsprechenden Vergleich absehen.

Ueber das Befallensein der einzelnen Lungenteile gibt für das Nürnberger Material Tabelle V Auskunft.

Tabelle V.

Rechte Lunge		Linke Lunge	
Oberlappen	14 = 15,56%	Oberlappen	16 = 17,78%
Mittellappen	—		
Unterlappen	17 = 18,89%	Unterlappen	20 = 22,22%
Hilus	9 = 10 %	Hilus	14 = 15,56%
zusammen	40 = 44,44%	zusammen	50 = 55,56%

Ich habe mich dabei nach dem Ausgangspunkt gerichtet. Soweit es sich um Neubildungen, die vom Stammbronchus ausgehen, handelt, habe ich sie unter „Hilus" eingereiht, während sie bei vorwiegenden Veränderungen am Bronchus eines Lappens oder in diesem selbst dem entsprechenden Lungenlappen zugezählt sind. Bei Befallensein mehrerer Lappen habe ich, soweit bei den wenigen Fällen eine Einreihung in obiger Weise nicht zu erzielen war, den von den stärksten Veränderungen betroffenen Lungenteil als Ausgangspunkt bezeichnet.

An dieser Aufstellung ist nun festzustellen, daß entsprechend dem Ueberwiegen der linken Seite unter sämtlichen Lungenkrebsfällen auch die einzelnen Teile der linken Lunge gegenüber den entsprechenden Abschnitten in der rechten stärker betroffen sind. Besonders auffallend erscheint aber das starke Befallensein der beiden Unterlappen. Auch von anderen Untersuchern liegen ähnliche Beobachtungen vor. So sind bei Nordmann in dem allerdings kleinen Material von 6 Fällen bei Asbestarbeitern 5 Lungenkarzinome in beiden Unterlappen (3 links, 2 rechts) lokalisiert. Andere Bearbeiter finden hingegen mehr die Oberlappen betroffen (Fleckseder, Wasch und Epstein, Schulze). Lediglich das auffallend geringe Befallensein des rechten Mittellappens wird ziemlich übereinstimmend festgestellt. Fleckseder findet den Mittellappen unter 62 Fällen 1 mal betroffen, Probst unter 76 Fällen 3 mal, Wahl unter 81 Fällen 6 mal und bei W. Fischer entfallen von 784 Fällen 15 auf den Mittellappen.

Unter den 90 Nürnberger Lungenkarzinomen läßt sich für eine primäre Lokalisation im Mittellappen in keinem Fall ein entsprechender Anhaltspunkt ermitteln; lediglich durch Einwachsen von Tumorgewebe aus benachbarten Lungenteilen ist dieser Lappen in einzelnen Fällen mitbetroffen. 3 mal hat so der Primärtumor Mittel- und rechten Unterlappen ergriffen, 1 mal Mittel- und rechten Oberlappen, 1 mal rechten Ober- und Unterlappen, 1 mal linken Ober- und Unterlappen und 2 mal die ganze rechte Lunge. Nur in einem Fall hat sich der Tumor in beiden Lungen entwickelt, hat aber auch rechts größere Ausdehnung angenommen.

Schon das oben Gesagte läßt die Schwierigkeiten vermuten, die sich dem Versuch einer Einteilung der Lungenkarzinome nach dem makroskopischen Erscheinungsbild entgegenstellen. Ferner ist das Ausgehen der Geschwulstbildung weitgehend abhängig von der Dauer des Tumorwachstums wie von sekundären Veränderungen. Es ist daher nicht weiter erstaunlich, daß die einzelnen Untersucher selbst auf Grund von Sektionsbefunden zu den verschiedensten Einteilungen kommen, von Gruppierungen nach klinischen (Nobo) bzw. röntgenologischen Gesichtspunkten (Wasch und Epstein) ganz abgesehen. So unterscheidet Huguenin (nach W. Fischer) 7 Typen, Stahr 6, Vaandrager 5, De Vries (nach Vaandrager) 4, Kaufmann und W. Fischer 3. Nach Wahl ist die Einteilung Kaufmanns mehr äußerlich und besagt nichts über die Unterschiede im Aufbau und in der Ableitung; er möchte demgegenüber die Lungenkrebse in folgender Weise je nach der Lokalisation des Ausgangspunktes im Bronchus unterscheiden unter gleichzeitiger Berücksichtigung

der Möglichkeit, daß Karzinome auch von dem Alveolarepithel abzuleiten sind:

1. Karzinome an der Bifurkationsstelle;
2. in den Hauptbronchien;
3. in den kleinen Bronchien;
4. in den Alveolen.

Doch gelingt es ihm, nur 56 Fälle von 81 in dieses Schema einzureihen, da es in 25 Fällen nicht genau angegeben war, von wo aus der Krebs seinen Ausgang nahm. Es mag dies als Beispiel für die Schwierigkeiten einer mehr histogenetischen Ableitung der Lungenkrebse und einer darauf aufgebauten Einteilung gelten. Auch W. Fischer weist darauf hin und hält daher eine Einteilung der Lungenkrebse nach ihrem anatomischen Verhalten für empfehlenswert. Wenn ich mich entsprechend den oben genannten Untersuchern diesem Standpunkt anschließe, so erscheint auf Grund der Sektionsprotokolle für meine Fälle die nachstehende Einteilung am zweckmäßigsten:

1. Solitäre knotige Veränderungen im Zusammenhang mit einem Bronchus, im Hilus oder nahe demselben in einem Lappen gelegen.
   78 Fälle = 86,67%.
2. Teils einzelne (a), teils multiple (b) Knotenbildungen im Lungengewebe eines oder mehrerer Lappen ohne makroskopisch sichtbaren Zusammenhang mit einem Bronchus.
   a) 6 Fälle = 6,67%; b) 4 Fälle = 4,44%.
3. Papilläre Form ohne makroskopisch feststellbare Durchwachsung der Bronchialwandung.
   1 Fall = 1,11%.
4. Pneumonieähnliche, diffuse, fast homogene Veränderung größerer Lungenabschnitte.
   1 Fall = 1,11%.

Diese Einteilung lehnt sich am meisten an die von Kaufmann an, besonders wenn man die Gruppe 3 als Sonderform von 1 auffäßt, worauf noch im folgenden einzugehen ist.

Bei den zur ersten Gruppe gerechneten Formen handelt es sich um bis zu doppeltfaustgroße Knotenbildungen von meist weißlicher Schnittfläche und bisweilen mehr derber, vorwiegend aber markiger Beschaffenheit, die mehr oder weniger deutlich entlang den Gefäßen und Bronchien strahlig in das Lungengewebe einwachsen, sich in den Lymphbahnen ausbreiten und vereinzelt die Pleura erreichen.

Bisweilen beherrscht dieses strahlige Einwachsen das Bild vollständig und läßt den Tumor demgegenüber in den Hintergrund treten. Soweit es sich um ausgedehnte Neubildungen handelt, ist das Tumorgewebe häufig sekundär durch Infektion und zentralen Zerfall weitgehend verändert und bietet das Bild größerer Abszeß- oder Gangränhöhlen mit schmutzig verfärbter, von nekrotischen Gewebsfetzen ausgekleideter Wandung. Dabei findet sich durchwegs ein Bronchus, der in diese Zerfallshöhle führt und an der Einmündungsstelle mehr oder weniger durch Geschwulstgewebe verengert oder vereinzelt sogar verschlossen ist. Bei den noch nicht sekundär veränderten Fällen ist der Bronchus teils mehr im Innern der Neubildung, teils aber auch am Rand derselben, gewissermaßen die Basis des Tumors bildend, zu erkennen. In allen Fällen dieser ersten Gruppe jedoch ist der Bronchus in wechselndem Maße in Mitleidenschaft gezogen. Vom bereits erwähnten völligen Verschluß abgesehen, findet sich wechselnd starke Verengerung teils durch diffuse Verdickung der Wandung, teils auch durch mehr vereinzelt beobachtete höckerige polypartige Bildungen, wie sie besonders von Kirch, Guszich u. a. beschrieben werden. Stellenweise sind auch Tumoren in einen benachbarten Bronchus eingewachsen und haben ohne Zerstörung der Schleimhaut diese doch leicht vorgebuckelt und leicht höckerig verändert. Sicher mit Recht erklärt Kirch das seltene Vorkommen ausgesprochener Bronchostenosen durch intrabronchial wachsende maligne Tumoren zum Teil damit, „daß die malignen Neoplasmen sich leicht oberflächlich entzünden, exulcerieren und abbröckeln und dadurch die Stenosierung wieder vermindern". Wie weit dies auch für flache geschwürige Veränderungen der Bronchialwand gilt, kann hier nicht entschieden werden, obwohl die Annahme eines Ausgangs von geschwürig zerfallenen polypösen Veränderungen der Bronchialwand wahrscheinlich ist.

Interessant sind in diesem Zusammenhang besonders 2 Fälle mit geschwüriger Veränderung der Bronchialschleimhaut, wobei in einem Fall das Karzinom ein 6 cm langes flaches Geschwür mit leicht erhabenen Rändern unter Entsendung weißer Faserzüge in das peribronchiale Gewebe bildete. Diesem Fall des eigenen Materials möchte ich das in Anlehnung an die Literatur unter einer besonderen Gruppe aufgeführte papiläre Karzinom gegenüberstellen. Bei der Sektion fand sich im linken Luftleiter, 6 cm unterhalb des Abgangs aus der Trachea und unmittelbar vor seiner ersten Teilung eine von den unteren Wandbezirken ausgehende, etwa kirschgroße, blumenkohlartig gebaute, gelblich gefärbte und weiche bröckelige Knotenbildung, die offenbar den unteren abgehenden Ast völlig verlegt hatte. Eine Durchwachsung der Wand war makroskopisch

nicht feststellbar. Im linken Unterlappen fanden sich ausgeprägte Bronchiektasen und multiple kleine Abszeßchen. Außer der chronischen Pneumonie in der ganzen linken Lunge bestand in diesem Fall die auch sonst oft vorhandene eitrige Bronchitis und Tracheitis. Histologisch wurde ein verhornendes Plattenepithelkarzinom mit ziemlich dicken, zentral nekrotischen Krebssträngen festgestellt. Ich habe diesen Fall besonders hervorgehoben, weil in der Literatur immer wieder auf die Seltenheit dieser Form hingewiesen wird und sie daher auch in den verschiedenen Einteilungen als besondere Gruppe eingereiht wird. Viel richtiger erscheint es mir hingegen, diese Form gewissermaßen als erstes Stadium der unter 1 genannten Karzinome aufzufassen, wofür beispielsweise der bei Wahl beschriebene polypöse Bronchialkrebs spricht. Hier war der kirschgroße, harte, auf seiner Oberfläche etwas ulcerierte Tumor im linken Hauptbronchus, mit dem er durch einen Stiel in Zusammenhang stand, durch die Bronchialwand hindurch in den Hilus und das ihn umgebende Bindegewebe hineingewuchert. In einem Fall des eigenen Materials setzte sich ein erbsengroßes Gebilde, das über die Innenhaut eines mittleren Luftleiters ragte, auf der Schnittfläche ohne scharfe Grenze in den die Luftleiter ummauernden Knoten fort. Doch wäre es verfehlt, daraus für jeden Fall dieser ersten Gruppe einen bronchogenen Ursprung annehmen zu wollen. Vielmehr ist in manchen Fällen an die Möglichkeit eines vom Lungengewebe ausgegangenen Tumors zu denken, der erst im Verlauf seines fortschreitenden Wachstums in einen Bronchus eingebrochen ist.

Die zweite Form entspricht in vielem den Krebsen der ersten Gruppe und unterscheidet sich von diesen durch das Fehlen eines makroskopisch sichtbaren Zusammenhangs mit einem Bronchus. Man hat deshalb diese Form vom Alveolarepithel ableiten wollen. Es ist aber kaum möglich, irgend welchen Zusammenhang mit einem Bronchus oder einer seiner feinsten Verzweigungen sicher auszuschließen, weshalb auch für diese zirkumskripte Form mitten in einem Lungenlappen Kaufmann eine Mittelstellung einnimmt, wenn er sagt: „Den Ausgangspunkt bildet die Lunge selbst oder vielleicht häufiger ein Bronchus, was oft erst mikroskopisch und oft nicht leicht zu entscheiden ist."

Die unter 4 genannte pneumonische Form ist sehr selten, ist aber in mehreren Arbeiten eingehend beschrieben (Weissmann, Stahr, W. Fischer). Nach Stahr werden dabei Metastasen nur in den bronchialen Lymphknoten gesehen. Im 2. Fall von Weissmann sind außerdem die Bifurkationslymphdrüsen und bei Briese noch die prävertebralen Lymphdrüsen metastatisch befallen. Die Geschwulstwucherungen in der Lunge ähneln dabei weit-

gehend pneumonischen Herden, besonders konfluierenden Bronchopneumonien (W. Fischer), so daß schon bei grober Betrachtung ganze Lappen wie hepatisiert erscheinen können (Stahr). Bei dem im Nürnberger Material beobachteten Fall war die gesamte Oberfläche der rechten Lunge von 2—3 mm dicken weißen Schwarten belegt, die sich nicht ablösen ließen. Die ganze rechte Lunge fühlte sich fest wie Leber an. Auf der Schnittfläche war der untere Teil des Oberlappens in keilförmigem Bezirk grauweiß verfärbt und besonders fest, während die oberen Lappenabschnitte mehr keilförmige, kleinstfleckige Bildungen von gleicher Farbe erkennen ließen. In der Umgebung des Karzinoms fanden sich pneumonische Infiltrate verschiedenen Alters. Die Luftleiter waren im Sinne einer eitrigen Bronchitis und Tracheitis verändert. Histologisch ergab sich ein teils als solider Krebs, teils als Adeno-Karzinom wachsender Tumor mit ausgesprochener Tendenz, die Innenfläche der Alveolen auszukleiden. Im Gegensatz zu den Angaben anderer Untersucher fanden sich ausgedehnte Metastasen in zahlreichen Wirbeln, wodurch es zur Kompression des 5. Brustwirbels mit Querschnittsläsion des Rückenmarks gekommen war, ferner in der Leber, in beiden Nieren und in den Rippen.

Für diese Form wird nun von den meisten Untersuchern der Ursprung vom Alveolarepithel angenommen (Weissmann, Briese), während Kaufmann noch die Möglichkeit eines Ausgangs von einem Bronchus betont. Auch Stahr hält die letzte Möglichkeit für wahrscheinlicher. So wenig auch der mitgeteilte Fall zur Klärung dieser Frage beitragen kann, so erscheint er doch wegen der vorwiegend auf einen Lappen beschränkten Ausdehnung bei sehr reichlicher Metastasierung gegenüber den von anderen Untersuchern mitgeteilten, die ganze Lunge betreffenden Fällen bemerkenswert.

Die Erwähnung einzelner, rein pathologisch anatomisch faßbarer Komplikationen beim primären Lungenkarzinom gibt mir Veranlassung, im folgenden hierauf noch etwas näher einzugehen. Weitaus am häufigsten sind dabei, vom Tumor selbst abgesehen, naturgemäß das Lungengewebe, die Bronchien, die Pleura sowie Herzbeutel und Herz betroffen.

Bei der Lunge waren es vor allem pneumonische Veränderungen, die sich meist in beiden Lungenlappen fanden, doch auf der Tumorseite weit stärker ausgeprägt waren. Außer hypostatischen Pneumonien und vor allem Bronchopneumonien mit kleinfleckiger bis zu ausgedehnter Ausbreitung fand sich auch einmal eine lobäre Lungenentzündung in der den Tumor beherbergenden Lungenseite. Für besonders wichtig halte ich das in 21 Fällen beobachtete Vorkommen chronischer Pneumonien in der Nachbarschaft oder doch auf der

Seite des Tumors, da es hier zum mindesten fraglich erscheint, ob die Lungenentzündung als Folge des Tumors aufgefaßt werden kann oder ob nicht vielmehr der Tumor auf dem Boden der chronischen Veränderungen des Lungengewebes sich entwickelte. Die gleiche Frage scheint auch bei einem Fall mit chronischer Bronchitis und Bronchiolitis obliterans berechtigt, sowie besonders bei einem Lungenkarzinom, wo sich außer einer chronischen Bronchitis noch Amyloidose der Leber, Milz und Nieren fand. Als Uebergang zu den Lungenabszessen wurden mehrmals in eitriger Einschmelzung begriffene Herde beobachtet. 3 mal hatten sich bis apfelgroße Lungenabszesse gebildet, wobei es in einem Fall mit multiplen Abszessen zum Durchbruch in die Pleurahöhle gekommen war. 4 mal fand sich teils beginnende, teils ausgedehnte Lungengangrän. Ganz vereinzelt war der vom Tumor befallene Lungenteil geschrumpft. Die mehrfach beobachtete Atelektase eines Lungenteils, sei es als unmittelbare Tumorfolge bei Verlegung eines Bronchus oder durch einen großen Erguß infolge Kompression des Lungengewebes verursacht, sowie die in mehreren Fällen deutlich ausgeprägte Lungenblähung der vom Tumor nicht befallenen Lungenseite bedarf keiner besonderen Erwähnung. Die Luftwege waren in vielen Fällen entzündlich verändert. Oft war nur Tracheobronchitis festgestellt worden, wiederholt aber handelte es sich um eine eitrige Bronchitis und Tracheitis, die in einem Fall ausgesprochen hämorrhagischen Charakter angenommen hatte. 1 Fall mit eitriger Bronchitis in beiden Lungen scheint mir besonders mitteilenswert, da es dabei zu Pyämie mit Bildung metastatischer Abszesse in Groß- und Kleinhirn, in einer Parotis und in der Prostata gekommen war. Bei diesen schweren Fällen fand sich häufig eine Verengerung des vom Karzinom befallenen Bronchus, wodurch es zur Bildung mehr oder weniger ausgedehnter Bronchiektasen peripher von der Bronchostenose gekommen war (in 15 Fällen).

Die Beteiligung der Pleura kam wiederholt in größeren Ergüssen, vorwiegend auf der Tumorseite, zum Ausdruck, die überwiegend hämorrhagisch waren und bis zu 2750 ccm betrugen. Die entzündlichen Veränderungen verliefen als fibrinöse oder fibrinös-eitrige Pleuritiden, meist unter Bildung größerer eitrig-fibrinöser bis eitrig-hämorrhagischer Exsudate, die bis über 1 Liter betrugen und vereinzelt gegen die übrige Pleurahöhle abgekapselt waren. In einem Fall, nach durchgebrochenem Lungenabszeß, wurden sogar 1,5 Liter eitriges Exsudat festgestellt. Schwartenbildungen, die sich auch bei sonstigen Sektionen nicht selten finden, waren beim primären Lungenkarzinom oft mächtig entwickelt, bisweilen von Krebsgewebe durchwachsen und hatten in mehreren Fällen zur völligen Verödung einer Pleurahöhle, evtl. mit weitgehenden Verwachsungen

auf der anderen Seite, geführt. Gegenüber diesen nur einige Male beobachteten schweren Veränderungen fanden sich wiederholt Verwachsungen einzelner Lungenteile mit der Brustwand, dem Zwerchfell oder dem Herzbeutel. Dieser war in 26 Fällen außerdem durch Uebergreifen bzw. Einwachsen des Tumors mitbeteiligt, wodurch es mehrfach zur Bildung eines Hämopericards gekommen war. Entzündliche Veränderungen äußerten sich als fibrinöse oder hämorrhagische Pericarditis mit bis zu 200 ccm Exsudat. 5 mal war der Herzbeutel völlig verödet, wobei in einem Fall das Krebsgewebe auf die Oberfläche des Herzens übergegriffen hatte. 2 mal war das Herz nach der Tumorseite verlagert, 1 mal dagegen durch ein überfaustgroßes Karzinom im linken Unterlappen nach der anderen Seite verdrängt.

Andere Komplikationen fanden sich hingegen nur in einzelnen Fällen oder wurden überhaupt nur jeweils einmalig beobachtet. 4 mal fand sich ein Einbruch in venöse Gefäße, 2 mal in die Cava superior und 2 mal in einen Lungenvenenast. Die beiden letzten Fälle sind besonders interessant, da einmal ein gestielter keulenförmiger Thrombus sich von der Einbruchstelle bis in den linken Vorhof fortsetzte; im 2. Fall ragte das Karzinom an der Einbruchstelle als polypenartiges Gebilde in die Lichtung der Vene hinein (ähnlich der Mitteilung von Wahl). Die histologische Untersuchung ergab, daß der polypartige Vorsprung teilweise durch Bindegewebe mit karzinomatösen Einlagerungen gebildet wurde, stellenweise aber aus thrombotischem Material bestand; auch kleinere Gefäße in der Umgebung des großen Lungenvenenastes waren mit Krebszellen ausgefüllt, ihre Lichtung war stellenweise völlig verlegt.

In einigen Fällen fanden sich nur Angaben über Blutungen in das nekrotische Tumorgewebe, wobei es einmal zu Blutaspiration gekommen war, in einem anderen Fall aber zu einer 1000 ccm umfassenden Blutung in die Bauchhöhle aus hämorrhagisch durchtränkten Metastasen an der Mesenterialwurzel. Jeweils ein Lungenkarzinom hatte zur Einmauerung der großen Gefäße und der Bronchialäste durch das Krebsgewebe bzw. zur Umwachsung der Aorta ohne Einengung der Lichtung geführt. Ein Einbruch in arterielle Gefäße konnte nicht festgestellt werden, worauf Wahl besonders hinweist. Und bei Vaandrager hatten unter 40 die großen Blutgefäße betreffenden Fällen (von 272 Lungenkarzinomen) nur 3 die Intima von Lungenarterien durchwuchert. In Uebereinstimmung mit einer Mitteilung Penęckes fand sich auch im Nürnberger Material 1 mal hochgradige venöse Stauung im Bereich des Kopfes und des rechten Armes mit Oedem des letzteren infolge Kompression der rechtsseitigen Gefäße für Kopf und obere Extremi-

täten durch ausgedehnte Tumorknoten in der Bifurkationsgegend und im vorderen Mediastinum.

Die Trachea war teils durch Einwachsen von Tumorgewebe oder von Metastasen betroffen oder aber es war zur Kompression gekommen. Die gleichen Veränderungen ließen sich auch für den Oesophagus beobachten; einmal jedoch war es dabei durch ausgedehnten Zerfall des Tumors zu einer 5 : 3 cm großen Fistelöffnung der Speiseröhre gegen die Bronchien des linken Unterlappens gekommen und war wohl die Ursache für die ausgedehnte Lungengangrän der linken Lunge mit einer doppelt faustgroßen Gangränhöhle.

Selbst auf den Magen hatte ein Unterlappenkarzinom durch Einwachsen in die Schleimhaut dicht unterhalb der Cardia übergegriffen.

Einige Male war Ikterus vorhanden, der wohl durch Kompression der Gallenwege durch Metastasen in den Leberhiluslymphknoten oder durch Lebermetastasen, die in einem Fall hämorrhagische Zentren zeigten, verursacht wurde. Einmal waren ferner die Leberhiluslymphdrüsenmetastasen in den Pankreaskopf eingewachsen.

Vereinzelt steht der Einbruch von Achselhöhlenmetastasen in ein Schultergelenk da.

Als weitere Komplikation fand sich Durchwachsung der Brustwand, wobei es durch Mitbetroffenwerden der Rippen, sei es durch das Krebsgewebe oder durch Metastasen, zu Spontanfrakturen kam. Einen Fall möchte ich besonders hervorheben. Bei einem 33jährigen Mann hatte ein faustgroßes primäres Lungenkarzinom des linken Oberlappens in der Narbe eines 3 Jahre vor dem Tode eröffneten Abszesses im Bereich des 4. Intercostalraumes zur Fistelbildung geführt, aus der es mehrfach geblutet hatte. Bei der Sektion bildete die Fistel ein 3 : 9 cm großes, schmierig belegtes Hautulcus, dessen Grund von gelblichem, weichem Tumorgewebe gebildet wurde. Da die Kliniker im Laufe der 9jährigen Beobachtung zunächst eine gutartige Dermoidcyste vermutet hatten und sich aus der Fistel auch Haare abgestoßen hatten, wurde für das primäre Lungenkarzinom als Ausgangspunkt ein Teratom angenommen.

Bezüglich der Hautulceration fand ich nur einen ähnlichen Fall von Lefort, Béghin und Decoulx in der Literatur beschrieben. Bei einem 22jährigen Mann fand sich eine große nomaähnliche, zunächst als luetisch angesehene Ulceration, die die ganze rechte Supraclaviculargrube und den oberen Teil der rechten Rückenhälfte einnahm und die, wie die Sektion zeigte, von einem Lungenkarzinom der rechten Spitze ausging.

In anderen Fällen war das Karzinom gegen die Wirbelsäule vorgewachsen und hatte teils erst das Bindegewebe neben der Wirbelsäule erreicht, teils aber war es bereits in Brustwirbelkörper eingedrungen. Durch Zusammenbruch eines Brustwirbels war es einmal zu einer Querschnittsläsion des Rückenmarks gekommen, in einem anderen Fall hatte die Kompression des Rückenmarkes zu einer Kompressionsmyelitis mit frischer eitriger Entzündung der Harnblase und der Nierenbecken geführt. Außer einer Kompression des Rückenmarkes durch Metastasen kam weiterhin noch eine Kompression der Hypophyse durch Keilbeinmetastasen mit Durchwachsung der Neurohypophyse durch Tumorgewebe vom Boden der Sella aus zur Beobachtung.

Im Anschluß an diese Komplikationen im untersuchten Material sei noch auf die von Vaandrager erwähnte Möglichkeit eines Pneumothorax durch Durchbruch eines Karzinoms in die Pleurahöhle und die dadurch geschaffene offene Kommunikation mit einem Bronchus, sowie auf die Umwachsung von Intercostalnerven mit Intercostalneuralgien und des Nervus recurrens mit Heiserkeit (Hueck) ergänzend hingewiesen. Dietrich schließlich erwähnt noch die Wichtigkeit einer häufigen Ausbreitung in den Nervenscheiden der Intercostalnerven bis zum Rückenmark und die weitere Fortsetzung als Meningealkarzinose.

Diese ausführliche Darstellung der Komplikationen, nicht allein des Tumors, sondern auch seiner Metastasen, schien mir notwendig, um die bereits einleitend erwähnte Feststellung zu belegen, daß das primäre Lungenkarzinom sich oft hinter klinisch leichter und oft allein feststellbaren Folgeerscheinungen der Neubildung verbirgt. Und dies umsomehr, als meist mehrere der genannten Begleiterscheinungen kombiniert waren.

Ich war dabei bereits bemüht, Folgeerscheinungen von Metastasen zu berücksichtigen. Doch nur ein Bruchteil der bei der Sektion der 90 primären Lungenkarzinome festgestellten Metastasen konnte dabei Erwähnung finden. Ich habe daher in Tabelle VI die von Tochterknoten betroffenen Organe nach der Häufigkeit ihres Befallenseins angeordnet und gleichzeitig die für jedes einzelne Organ beobachtete Anzahl an Metastasen angegeben. Bei der scheinbar großen Zahl von Tochtergeschwülsten ist zu berücksichtigen, daß in den meisten Fällen mehrere Organe gleichzeitig metastatisch erkrankt waren.

Tabelle VI.

Lokalisation der Metastasen.

1.	Lymphknoten	70 Fälle.	Diese betrafen die Lymphdrüsen im Lungenhilus 28mal, Mediastinum 21 mal, prä- und paravertebralen Gewebe 12mal, Leberhilus 13mal, Inguinalgegend 6mal; Halsdrüsen 4mal, Axillardrüsen 3mal, supra- und infraclaviculare Drüsen 2mal, retroperitoneale Drüsen 2 mal, perigastrische Drüsen 2 mal, peripankreatische Drüsen 2 mal.
2.	Leber	27 Fälle.	
3.	Lunge	21 „	Auf der Tumorseite 7mal, auf der anderen Seite 2mal, doppelseitig 12mal.
4.	Pleura	20 „	
5.	Nieren	16 „	
6.	Knochen	14 „	Wirbel 9 mal, Rippen 6 mal, Brustbein und Clavicula 2 mal, Schädelkapsel (Schläfen-, Scheitelbein) und -basis (Keilbein) 3 mal, Röhrenknochen (Tibia, Ulna) 2 mal, Beckenknochen 1 mal.
7.	Gehirn	10 Fälle.	Großhirn 8 mal, Kleinhirn 6 mal, Zentralganglien 3 mal, Brücke 1 mal.
8.	Nebennieren	7 „	
9.	Herz	7 „	Oberfläche 4 mal, Muskulatur 3 mal.
10.	Pankreas	5 „	
11.	Schilddrüse	5 „	
12.	Herzbeutel	4 „	Oberfläche 3 mal, Innenfläche 1 mal.
13.	Bauchfell	4 „	
14.	Muskulatur	3 „	M. temporalis, M. ileopsoas, Muskulatur der Brustwand und der vorderen Bauchwand.
15.	Ovarien	2 „	
16.	Dura	2 „	je einmal des Gehirns und des Rückenmarks.
17.	Pia	2 „	des Gehirns.
18.	Hoden	1 Fall.	
19.	Milz	1 „	
20.	Oesophagus	1 „	

In 13 Fällen hätte die Einreihung der Metastasen in die obige Aufstellung Schwierigkeiten bereitet. Sie fanden sich 3 mal im retroperitonealen Gewebe, 2 mal in der Kapsel der linken Niere, 2 mal auf der Zwerchfelloberfläche und je einmal in der rechten Zwerchfellkuppel, zwischen Magen und Pankreas, im perirenalen Gewebe, um die Aorta und Cava inferior, zwischen Magen und Leberoberfläche, sowie an der Durchtrittsstelle des Oesophagus durch das Zwerchfell. Es mag dabei dahingestellt bleiben, inwiefern es sich auch hierbei nur um Lymphdrüsenmetastasen handelte.

Im Nürnberger Sektionsmaterial waren insgesamt 76 Fälle der gesamten Lungenkarzinome = 84,44% von Metastasen betroffen, während in 14 Fällen = 15,56% keine Tochtergeschwülste nachweisbar waren.

Dieses Ergebnis bestätigt die Feststellung von W. Fischer, daß in 80% der Fälle mit Metastasen zu rechnen ist. Mehrfach werden aber noch höhere Angaben gemacht. So erwähnt Probst, unter dessen 76 Fällen sich in 81,6% Metastasen fanden, das Ergebnis von Bejach mit 87,9%, von Bilz mit 88,9% und von Redlich mit 96,6%. Franow nennt 87,6%. Wahl fand in 91,2%, Briese in 93% Metastasen und aus den Angaben für das holländische Material Vaandragers läßt sich ein Wert von 95,22% errechnen. Fast den gleichen Wert gibt Uthmöller mit 95,5% an.

Wenn ich meine Zahlen für die einzelnen Organe mit den Angaben anderer Untersucher vergleiche, so findet sich auch für das Nürnberger Material die immer wieder betonte Häufigkeit der Knochen-, Gehirn- und Nebennierenmetastasen, wenn auch nicht in dem Maße, wie vielfach von anderer Seite berichtet wird.

Die Knochen stehen mit 18,52% (bezogen auf die 76 Fälle mit Metastasen) an 6. Stelle, wobei es mit Vaandrager unentschieden bleiben muß, ob der Ausgang immer vom Knochen oder vom Knochenmark erfolgte; nach B. Gruber sind als Ort der ersten Ansiedlung der mit den Vasa nutritia eingeschleppten Krebszellen die kleinsten, aber relativ weiten Venen des Knochenmarks anzusehen. Dabei führt er unter den Karzinomen, die am häufigsten Knochenmetastasen verursachen, das primäre Lungenkarzinom an der 4. Stelle auf. Diese erhebliche Metastasierung in das Skelettsystem wird außer durch den oben genannten Prozentsatz durch die Angaben anderer Untersucher noch wesentlich unterstrichen. So fand Schulze Knochenmetastasen in 20%, Vaandrager in 25,4%, Probst in 27,58% und Strunz und Materna (zit. nach Fischer) sogar in 33%. Bei Penecke stand das Skelettsystem der Häufigkeit nach an 3. Stelle, und Mattick und Burke fanden in ihrem 73 Fälle umfassenden Material, wovon 62 genauer

histologisch untersucht wurden, die Knochen mit 38% überhaupt am häufigsten unter sämtlichen Organen befallen, was klinisch bzw. durch die Sektion festgestellt wurde.

Auch bezüglich der Nebennieren werden meine Zahlen (7 = 9,21%) von anderen Untersuchungsergebnissen erheblich übertroffen. Vaandrager findet für 1201 aus der Literatur zusammengestellte Lungenkrebsfälle Nebennierenmetastasen in 12%, im holländischen Material in 18%. El Gazayerli nennt 19%. Noch immer aber stammen die höchsten Angaben von Dosquet mit 25% für 12 Fälle in Kiel und 21,5% für 93 Fälle in Berlin. Fischer allerdings stellt fest, daß fast genau dieselben Zahlen sich in fast allen größeren Statistiken und auch in seinem Material finden. Probst fand Nebennierenmetastasen in 22,58% der 62 überhaupt zu Metastasen führenden Fälle und aus den Angaben von Wahl errechnen sich 24,32%.

Eine gewisse Sonderstellung nimmt das Gehirn ein. So betont Fischer die Tatsache, daß nicht von allen Untersuchern regelmäßig das Zentralnervensystem untersucht wird. Er führt dabei als Beispiel für die dadurch bedingten sehr unterschiedlichen Angaben die Zahlen von Wahl: 9% und von Mielicki: 35% an. Auch Vaandrager hält seine Zahl (11,8%) für zu klein, da in der Mehrzahl nur dann Gehirnsektionen vorgenommen wurden, wenn die klinischen Erscheinungen auf eine Mitbeteiligung des Gehirns hinwiesen. Aber selbst in einer Anzahl von Fällen, wo keine für Gehirnmetastasen sprechenden Erscheinungen während des Lebens wahrnehmbar waren, fanden sich Tochtergeschwülste bei der Sektion hier lokalisiert. Er kommt daher zu der Feststellung, daß sämtliche Zahlenangaben nur als Mindestwerte zu gelten haben.

Bei den 90 Fällen im Nürnberger Institut waren Gehirnsektionen nur in 30 Fällen = $^1/_3$ der Gesamtzahl ausgeführt worden; dabei wurden bei 10 Lungenkarzinomen = 13,16% Metastasen im Gehirn festgestellt. Ohne den Wert dieser Zahlen zu überschätzen, wird man zu dem Schluß berechtigt sein, daß das Gehirn bei entsprechender Untersuchung sämtlicher Lungenkarzinome statt an 8. Stelle (Tabelle VI) etwa an der 4. eingereiht werden müßte.

Diese Gehirnmetastasen verteilten sich auf Großhirn, Kleinhirn, die zentralen Stammganglien und auf die Brücke, die 1 mal befallen war. Vaandrager erwähnt ebenfalls 1 mal eine Ponsmetastase, die das Bestehen einer Apraxie während des Lebens habe erklären können. Außerdem aber war noch je 1 mal das Corpus pineale sowie das Infundibulun befallen. Wahl erwähnt 4 mal Metastasen in der Hypophyse. Vollständigkeitshalber seien die Mitteilungen von Metastasen im Plexus chorioideus und in der

Zirbeldrüse (Putschar), im Plexus chorioideus, im Chiasma, in fast allen Hirnnerven mit Einschluß des Sehnerven mit dadurch bedingter Blindheit (Ginsberg) bzw. Opticus, Akusticus, Facialis, Trigeminus, Ganglion Gasseri (Kudlich) in der Arbeit von W. Fischer erwähnt.

Besonders hinweisen möchte ich noch auf die Schilddrüsenmetastasen, die 5 mal (6,58%) beobachtet wurden. Nach Vaandrager betont Willis die Neigung der Schilddrüsenmetastasen in einem gegenüber der Norm veränderten Gewebe aufzutreten; sehr oft treffe man diese daher in Adenomen an. Auch die Feststellung von Wegelin wird angeführt, daß die Schilddrüsenmetastasen in der überwiegenden Mehrzahl sich nicht im normalen Schilddrüsengewebe, sondern in Adenomknoten finden. Während diese Feststellungen sich für keine der 10 Metastasen Vaandragers bestätigen ließen, waren von den 5 Fällen des Nürnberger Materials 2 in Adenomknoten lokalisiert und einmal konnte eine starke Verfettung der Schilddrüsenepithelien festgestellt werden, so daß es sich auch hier um kein normales Gewebe handelte. In den restlichen 2 Fällen aber waren für das Schilddrüsengewebe außer den Metastasen keine Gewebsveränderungen erwähnt. Es liegt dennoch nahe, Adenomknoten oder sonst verändertes Parenchym als Locus minoris resistentiae für die Ansiedlung von Metastasen zu betrachten, der, wenn in einer Schilddrüse vorhanden, leichter zur Entwicklung von Metastasen führt als das anscheinend nicht veränderte Gewebe.

Bezüglich der Pankreasmetastasen verdient die Mitteilung von Schulze Beachtung, daß diese in 33% zu einem klinisch festgestellten und behandelten Diabetes mellitus geführt hatten.

Ergänzend seien noch einige Metastasierungsmöglichkeiten aus der Literatur angeführt. Fischer erwähnt eine diffuse Meningealkarzinose (Grage), deren Eigenart als Metastase aber nach der oben erwähnten Mitteilung von Dietrich fraglich erscheinen muß. Bei Vaandrager hatten 2 mal Metastasen in der Cauda equina zu Druckerscheinungen seitens derselben geführt, die viel mehr in den Vordergrund getreten waren als die Erscheinungen seitens der Lunge. Besonders interessant erscheint der von Willis beobachtete Fall. Hier war ein großer papillärer Tumor in einer Hydrocele auf Grund des Operationspräparates als primäres Endotheliom gedeutet worden; erst die Sektion deckte als primären Tumor ein Bronchialkarzinom auf.

Diese ausgedehnte Metastasierung des primären Lungenkarzinoms ist aber nur unter Berücksichtigung der 3 zur Verfügung stehenden Ausbreitungswege zu verstehen: Lymphbahnen, Blutgefäße und intrakanalikulär im vorgebildeten Hohlraumsystem (Luft-

wege). Weitaus am seltensten dürfte der letztgenannte Weg beschritten werden, wenn auch eine diskontinuierliche Ausbreitung durch Aspiration einzelner Krebszellen oder -gruppen nach Fischer von Letulle und Jaquelin beschrieben wurde und er selbst sie durch einen eigenen Fall wahrscheinlich machte. Von allen anderen Untersuchern wird nur die lymphogene und hämatogene Metastasenbildung hervorgehoben. Gerade die letztere ist wohl für das Befallenwerden der zahlreichen Organe ausschlaggebend, da der mehrfach bereits makroskopisch beobachtete Einbruch von Karzinomgewebe in Lungenvenen zu einer Aussaat durch den großen Kreislauf führen muß. In gleicher Weise kann sich auch das Einwachsen in Venae bronchiales auswirken, wenn auch für diesen Fall die Ausbreitung im kleinen Kreislauf und somit in beiden Lungen möglich ist. Denn nach Kaufmann führen die Venen der größeren Bronchien das Blut nach dem Hilus zurück und münden in die V. azygos oder die V. anonyma, während die Venen der kleineren Bronchien in die Venae pulmonales übergehen.

Die Frage eines Zusammenhanges zwischen der Histologie des primären Tumors und der Neigung zur Metastasenbildung wird noch bei der Besprechung des mikroskopischen Bildes der primären Lungenkarzinome zu erörtern sein.

Schon die Uebersicht über die pathologisch anatomisch feststellbaren Komplikationen seitens des Tumors oder der Metastasen wies auf die Schwierigkeiten hin, die sich der Diagnose entgegenstellen; auf Grund der Zusammenstellung der von Metastasen betroffenen Organe findet aber diese Tatsache ihre endgültige Bestätigung, zumal mehrfach die ersten Krankheitserscheinungen von Metastasen, vorwiegend des Zentralnervensystems, ausgingen. Eine entsprechende Beobachtung wurde von Monier, Virard und Brunel mitgeteilt. In Uebereinstimmung damit wird daher auch allgemein von dem niedrigen Prozentsatz an richtigen klinischen Diagnosen berichtet. Noch 1937 wurde nach Penecke im Schrifttum hervorgehoben, daß trotz der besseren allgemeinen diagnostischen Hilfsmittel noch immer nur etwa 30% der Fälle zur klinischen Diagnose kommen. In seinem Material war das Ergebnis noch ungünstiger; von 19 Fällen waren 3 = 15,8% als Lungenkrebs erkannt worden. Ein besseres Resultat ergibt sich erst durch Berücksichtigung der Diagnosen auf Carcinoma pleurae und Tumor mediastini, da dann in 7 Fällen = 36,8% eine richtige „Lokalisationsdiagnose" gestellt worden war. Vaandrager (1932) fand 32% richtige Diagnosen für Holland und kommt nur unter Einbeziehung der Krankheitsbezeichnungen: Tumor mediastini oder Tumor intrathoracalis auf 44%. Bei Probst (1927) erwiesen sich von

65 klinischen Diagnosen nur 24 = 36,9% bei der Sektion als richtig. Diesem Durchschnittswert stellt er die Zahlen für einzelne Jahresgruppen gegenüber und findet demnach eine Zunahme der richtigen Diagnosen von 25% (1906—1916) auf 52% (1922—1925). Noch mehr hat sich die Diagnostik bei Franow verbessert. Hier sanken die Fehldiagnosen von 83,3% in den Jahren 1908—1912 auf 30% für 1933—1936. Lubarsch (nach Probst) fand in seinem Material von 450 pathologisch anatomisch diagnostizierten Lungenkrebsen in mehr als 50% (bei 248 Fällen) die klinische Diagnose nicht richtig gestellt. Bei Uthmöller war die Diagnose auf Bronchialkarzinom und Tumorverdacht in 57% richtig gestellt. In einer 1937 veröffentlichten Arbeit erwähnt v. Eicken die Mitteilung von W. Koch (Westend-Krankenhaus Berlin), daß die nicht diagnostizierten Bronchialkarzinome schätzungsweise 50—60% betragen. In Leipzig aber wurden in den Jahren 1933—1936 sogar 71% richtig diagnostiziert (Schulze), wenn die Lungensarkome zu den Lungenkarzinomen gerechnet werden.

Von den 90 Nürnberger primären Lungenkrebsen waren 29 = 32,22% als Lungentumor bzw. Lungenkarzinom klinisch erkannt worden, und in weiteren 13 Fällen konnte der klinische Verdacht durch die Sektion bestätigt werden. Insgesamt waren somit 42 Karzinome = 46,47% diagnostiziert worden. „Die Diagnosenstellung ist natürlich ganz im allgemeinen abhängig von dem Gedankenkreis, welcher den Arzt beherrscht", sagt Stahr. Demnach müßten die meisten richtigen Diagnosen von den medizinischen Abteilungen gestellt sein. Tatsächlich war unter 57 Fällen, die in Behandlung der Medizinischen Klinik standen, 34 mal, d. h. in 59,64% der Lungentumor diagnostiziert oder doch vermutet worden. Wenn auch in vereinzelten Fällen der Lungenkrebs bei der Sektion lediglich als Zufallsbefund festgestellt wurde, so ändert dies doch nichts an der Tatsache, daß in etwa der Hälfte sämtlicher Fälle die letzte Ursache der klinisch feststellbaren Erscheinungen, d. h. eben der Lungenkrebs, nicht erkannt wurde. So war beispielsweise der Lungenkrebs mit Einbruch einer Achselhöhlenmetastase in ein Schultergelenk als Lungenentzündung mit chronischer Entzündung des Gelenks gedeutet worden. 2 mal waren Hirnmetastasen für Hirnabszesse gehalten worden und hatten den Anlaß zur Trepanation gegeben. 1 mal war eine Pleura-, Bauchfell- und Wirbeltuberkulose angenommen und weitere 6 mal eine Lungentuberkulose diagnostiziert; nur im Fall einer gleichzeitig bestehenden offenen Lungentuberkulose konnte jedoch die Bestätigung durch die Sektion erbracht werden. Demgegenüber bedürfen 2 Fälle der besonderen Erwähnung, wo außer einem Magenkarzinom klinisch auch der Lungentumor diagnostiziert worden war.

Eine gerechte Beurteilung ist jedoch nur dann möglich, wenn man die für eine Diagnosestellung zur Verfügung stehende Zeit berücksichtigt; kommen doch mehrfach Lungenkrebskranke in so schwerem Zustand ins Krankenhaus, daß sie schon kurze Zeit nach der Aufnahme sterben. Unter diesen Verhältnissen kann eine richtige Diagnosestellung geradezu unmöglich sein. Tatsächlich befanden sich die richtig diagnostizierten bzw. vermuteten Fälle gegenüber den nicht erkannten durchschnittlich längere Zeit in Krankenhausbehandlung. Für 38 Fälle der ersten Gruppe ergeben sich so pro Fall 35,21 Behandlungstage, während bei 43 Fällen der 2. Gruppe der einzelne Kranke durchschnittlich nur 22,21 Tage in Behandlung stand. Allein 13 Fälle, d. h. etwa $^1/_3$, war nur 2 Tage im Krankenhaus und 1 starb bereits am Tage der Aufnahme unter dem Bild der Kreislaufschwäche. Andererseits hatte sich in manchen Fällen besonders der ersten Gruppe der Patient wegen der gleichen Beschwerden mehrmals im Krankenhaus befunden, wodurch weit mehr Zeit zur Klärung des einzelnen Falles zur Verfügung stand, als in der obigen durchschnittlichen Behandlungsdauer zum Ausdruck kommt.

Diesen Fehldiagnosen gegenüber wird in neuerer Zeit mehrfach darauf hingewiesen, daß ein Lungenkarzinom diagnostiziert war, ohne daß die klinische Diagnose auf Lungenkrebs durch die Sektion hätte bestätigt werden können. Saupe stellt hiezu z. B. fest: „So wie namentlich an Orten mit geringer Häufung des Lungenkrebses die Diagnose manchmal zu selten gestellt wird, so wird sie neuerdings gelegentlich zu oft an Orten mit hoher Lungenkrebsmorbidität.“ Besonders aber weist Stahr den Einwurf zurück, daß der Kliniker bei seinen Diagnosen nicht an Lungenkrebs denke und stellt demgegenüber fest: „Im Gegenteil, diese Diagnose wurde zu oft gestellt.“ Er verweist dabei auf alte Lungeninfarkte mit Thrombosierung, die für Krebs gehalten wurden; bei einer Staphylokokken—Pyosepthämie mit großen Lungenabszessen war ein Krebs des linken Lungenhilus angenommen worden mit Metastasen in der Wade und hinter dem rechten Augenbulbus; bei einer nach dem Röntgenbild als Lungenkrebs gedeuteten Veränderung handelte es sich pathologisch-histologisch um die Organisation eines chronisch entzündlichen Vorganges bei einer alten Schußverletzung der Lunge. Auch aus meinem Material lassen sich diese Beispiele vermehren. So wurde ein großes Pleuraempyem klinisch als Lungentumor gedeutet und in einem anderen Fall bei einer Bronchopneumonie mit Pleuritis ein Pleuraerguß diagnostiziert und dabei der Verdacht auf Lungentumor geäußert.

Diese Tatsache, daß die Diagnose auf Lungenkarzinom, zum mindesten gegenüber früher, häufiger gestellt wird, geht ferner aus

Todesursachenstatistiken hervor. Wenn auch eine objektive Zunahme, wie bereits einleitend bemerkt, zum mindesten für das primäre Lungenkarzinom daraus nicht abgeleitet werden kann, beweisen sie doch bei Zunahme einer Erkrankung, daß an die betreffende Todesursache öfter als vorher gedacht wurde. Ich habe nun aus den auf Todesursachenscheinen aufgebauten Bayerischen Krebsstatistiken für die Jahre 1923—1931 die entsprechenden Zahlen in Tabelle VII zusammengefaßt. Eindeutig geht daraus hervor, daß die Lungenkarzinome unter den gesamten Krebsen im Lauf der Jahre immer häufiger als Diagnose angegeben wurden.

Tabelle VII.

Verhalten der Diagnosen auf Lungen- und Bronchialkarzinom in den Bayerischen Krebsstatistiken.

Jahr	mittlere Bevölkerung	Krebstodesfälle	Todesfälle an Krebs d. Bronchien und Lunge	Krebstodesfälle auf 10000 der Bevölkerung	Krebs der Bronchien und Lunge in % der Krebstodesfälle
1923	7325524	8054	37	10,99	0,46
1924	7434000	8543	53	11,49	0,62
1925	7379594	9051	60	12,26	0,66
1926	7436829	9285	60	12,48	0,65
1927	7446053	9305	96	12,50	1,03
1928	7473875	9500	92	12,71	0,96
1929	7505825	9691	95	12,91	0,98
1930	7553010	10153	149	13,44	1,47
1931	7610000	10522	133	13,82	1,26

Diese Hinweise mögen genügen, um zu zeigen, daß nicht allein das Darandenken für die richtige Diagnosenstellung entscheidend ist, sondern ebensosehr das Wissen um das so vielgestaltige Erscheinungsbild des primären Lungenkarzinoms. Der Gedanke aber, zur Vertiefung und Verbreitung dieses Wissens beizutragen, war

entscheidend für diese ausführliche Darstellung, die die zahlreichen Arbeiten aber die Klinik des primären Lungenkarzinoms ergänzen soll.

Ich habe bisher stets vom primären Lungenkarzinom gesprochen und die Bezeichnung Bronchialkarzinom, die mehrfach bevorzugt wird, nur bei Verwertung der Angaben anderer Untersucher übernommen. Maßgebend für die Wahl der das ganze Organ betreffenden Bezeichnung war die Tatsache, daß das primäre Lungenkarzinom auch in den Fällen, wo sein Ausgang von den Bronchien als sicher zu betrachten ist, das Lungengewebe durch Einwachsen in dasselbe ganz erheblich mitbetrifft, und daß die Frage des Ausgangs von einem Luftleiter oder von den Lungenalveolen oft selbst durch eingehende histologische Untersuchungen nicht sicher geklärt werden kann. Zu einer ähnlichen Feststellung kommt W a h l, wenn er sagt: „Viele Lungenkarzinome zeigen einen so undifferenzierten Bau, daß bestimmte Angaben über die Genese der Zellen kaum möglich sind." Es scheint mir daher ganz allgemein die Bezeichnung Lungenkarzinom, so weit möglich ergänzt durch die allerdings sehr subjektive Angabe des Krebsursprungs, richtiger zu sein, da sie am wenigsten voraussetzt und daher für alle in der Lunge lokalisierten primären Karzinome zutreffend ist.

Der Versuch, aus dem mikroskopischen Bild des Tumors dessen Genese ableiten zu wollen, ist für das primäre Lungenkarzinom um so schwieriger, als das histologische Verhalten äußerst mannigfaltig ist und in ein und derselben Geschwulst die Befunde sehr wechseln können. Dadurch wird nicht nur die Diagnose, sondern noch mehr eine Zusammenfassung in einzelne Gruppen erschwert. Das Material bei P r o b s t zeigte denn auch eine so große Mannigfaltigkeit der Formen, daß er von einer Klassifizierung absieht und sich auf die Aufzählung der histologischen Diagnosen beschränkt. Andere Untersucher hingegen versuchten Einteilungen, die wohl für das jeweilige Material Gültigkeit besitzen, nicht aber ohne weiteres allgemein übernommen werden können (V a a n d r a g e r, D e V r i e s). Ein Vergleich der Angaben verschiedener Institute ist daher, wenn überhaupt, doch nur in beschränktem Umfange möglich. Ich habe mich daher auf die Wiedergabe von 2 Aufstellungen beschränkt, die als besonders zweckmäßig zu bezeichnen sind. Dies gilt für die Gruppierung nach M a t t i c k und B u r k e, die unter Berücksichtigung der Zelldifferenzierung aufgebaut ist.

	Cell differentiation ↑	
Adenocarcinoma	1. Adenocarcinoma tendencies	
	a) Not mucus producing with columnar lining acini	4
	b) Mucus producing	2
	c) Cuboidal cell lining acini	0
Squamous cell lessions	2. Squamous cell tendencies	
	a) Keratonizing (pearls)	22
	b) Non keratonizing	12
	3. Basal cell tendencies (transitional)	6
Anaplastic	4. Round cell tendencies (medullary)	14
	5. Spindle cell tendencies (oat cell)	2
	↓ Cell undifferentiation	62

Am meisten entsprechen aber dürfte die Klassifizierung nach W. Fischer. Sie findet sich als Gerüst mehrerer Einteilungen (Huguenin, Letulle, Cramer, Penecke) und auch in den Hauptgruppen der vorher genannten Aufstellung wieder. Je nach dem vorherrschenden Bau werden demnach die folgenden Formen unterschieden:

1. die vorwiegend kleinzelligen Krebse,
2. die polymorphzelligen Krebse,
3. die Krebse mit starker Differenzierung, und zwar
   a) mehr drüsige Formen,
   b) Plattenepithelkrebse mit mehr oder weniger deutlicher Verhornung.

Er betont dabei die Möglichkeit, die 2. Gruppe zur 1. zu rechnen wegen der häufig vorhandenen kleinzelligen Partien.

Die histologischen Diagnosen der Nürnberger Fälle ermöglichten eine Einteilung, die weitgehend mit der obengenannten übereinstimmt. Um eine möglichst große Genauigkeit zu erzielen, ließ ich dabei 2 Fälle: 1 papilläres Karzinom mit zylindrischem einschichtigem Epithel und einen sehr zellreichen papillären Krebs, sowie 4 Karzinome mit der Bezeichnung: unreif mit ausgedehnten Ne-

krosen, ohne Angabe des Zellcharakters, unberücksichtigt; ein als rundzelliges Meristom bezeichnetes Karzinom rechnete ich zu den kleinzelligen Krebsen, unter denen für 9 das Aussehen nach Art der Schneeberger Lungenkrebse besonders hervorgehoben war. Die verbleibenden 84 Fälle ließen sich nun in nachstehender Weise gruppieren:

vorwiegend kleinzellige Karzinome		52	= 57,78%
Plattenepithelkarzinome		29	= 32,22%
davon ohne Verhornung	19		
mit Verhornung	10		
mehr drüsige Formen (Adenokarzinome)		3	= 3,38%

Auffallend ist hierbei das starke Ueberwiegen der kleinzelligen Formen, die fast $^3/_5$ sämtlicher Fälle ausmachen; in einigem Abstand folgt das Plattenepithelkarzinom mit etwa $^1/_3$ des ganzen Materials. Beiden gegenüber aber treten die drüsigen Formen kaum in Erscheinung.

Ein Vergleich mit den Angaben aus dem Schrifttum ist, wie oben erwähnt, kaum möglich. Immerhin aber ist die Mitteilung von Nordmann erstaunlich, daß sich unter 6 Lungenkrebsen bei Asbestarbeitern 5 verhornende Plattenepithelkarzinome befanden. Auch Mattick und Burke fanden die Krebse mit Neigung zur Verhornung mit 22 von 62 Fällen am häufigsten vertreten. An 2. Stelle folgten die weniger differenzierten rundzelligen Karzinome (14), und die 3. Stelle nahmen mit 12 Fällen die nicht verhornenden Plattenepithelkarzinome ein. Berblinger (zitiert nach Katz) fand 1924 bei 12 untersuchten Fällen 6 Plattenepithelkarzinome. Schulze fand 24% der bösartigen Lungentumoren als Sarkome bezeichnet, 76% als Karzinome. Unter den letzteren waren 45,3% Plattenepithelkarzinome, 37,9% großzellige, polymorphzellige Karzinome, in 8,1% Adenokarzinome, Zylinderzellenkrebse und medulläre Karzinome, aber nur in etwa 8,7% kleinzellige Karzinome. Diese Zahl zeigt in Verbindung mit den vielen Sarkomen nur zu deutlich die Schwierigkeiten auf, die auch heute noch der Entscheidung Karzinom oder Sarkom entgegenstehen. Es wird darauf noch ausführlich einzugehen sein, umsomehr als z. B. Meyer, Cramer u. a. im Gegensatz zur eben genannten Mitteilung von Schulze das Lungensarkom als große Seltenheit bezeichnen.

Meinen Befunden am nächsten kommen die Ergebnisse von Cramer, die das kleinzellige Karzinom in 42,8%, das Plattenepithelkarzinom in 36,5%, das Adenokarzinom jedoch in 16,3% diagnostiziert fand. Unter den 19 Fällen von Stahr hingegen kehrt die Diagnose adenomatöser Krebs mit stellenweiser Drüsenimitation am häufigsten wieder (9 mal).

Die Wahrnehmung von Probst, der unter Bezugnahme auf die Erfahrungen v. Meyenburgs eine Zunahme des Cancroids bzw. des metaplasierenden Lungenkarzinoms in den letzten Jahren feststellt, was gewissermaßen als Beweis für die Zunahme der zur Metaplasie des Bronchialepithels führenden Schädlichkeiten angesehen werden könnte, konnte ich nicht bestätigen, halte allerdings auch den Zeitraum von 5 bzw. 6 Jahren für eine Entscheidung dieser Frage für zu klein. Doch auch Katz spricht davon, daß die Metaplasie des Zylinderepithels der Luftwege und gerade das Plattenepithelkarzinom der Lunge in den letzten Jahren außerordentlich viel häufiger gesehen würde.

Auch für die Frage der Metastasenbildung ist die Histologie des primären Lungenkrebses von Bedeutung. Cramer z. B. bezeichnet eine enorme Metastasierung als für das Gallertkarzinom charakteristisch. Penecke aber gewinnt den Eindruck, daß reife Krebse aus Plattenepithelien ohne und mit Verhornung weniger reichlich Tochtergeschwülste bilden als die unreiferen Formen, besonders auch die adenomatösen unter den reiferen Typen. Diese Ansicht finde ich nun für Nürnberg in gewissem Sinne bestätigt. Von 14 Fällen, bei denen keine Metastasen festgestellt werden konnten, waren 9 = 64,3% als Plattenepithelkarzinome (3 mit und 6 ohne Verhornung), 4 = 28,6% als kleinzellige Krebse und 1 als Adenokarzinom bezeichnet. Auf die gesamten Krebse der jeweiligen Gruppe berechnet, ergeben sich noch deutlichere Verhältnisse. In 31% der gesamten Plattenepithelkarzinome waren demnach keine Metastasen festgestellt worden, während von sämtlichen kleinzelligen Formen nur 7,8% bei der Sektion frei von Tochtergeschwülsten waren. Für das Adenokarzinom lassen sich, der kleinen Zahl wegen, keine diesbezüglichen Schlüsse ziehen.

Dieser zahlenmäßig belegten erhöhten Bösartigkeit der kleinzelligen und undifferenzierten Karzinome entspricht auch die in den meisten histologischen Diagnosen vermerkte Unreife; wiederholt (9 mal) war dabei das Aussehen nach Art der Schneeberger Lungenkrebse betont und 1 mal das sarkomähnliche Wachstum besonders hervorgehoben. Lange Zeit wurden daher auch die kleinzelligen Geschwülste als Lymphosarkome angesehen, bis Schmorl u. a. sich für die epitheliale Natur dieser Neubildungen einsetzten. Neuerdings wird aber diese Deutung wieder angezweifelt. Bei Tierversuchen, die zur Klärung des tumorerzeugenden Agens in den Schneeberger Gruben mit weißen Mäusen angestellt wurden, kommt Döhnert zu folgendem hier wörtlich zitiertem Ergebnis: „Wenn auch sowohl beim Menschen wie bei den Versuchstieren

zwar sichere epitheliale Tumoren vorkommen, so müssen doch in der Versuchsreihe „lymphogene" Geschwülste, also in die Gruppe der mesenchymalen Tumoren, Sarkome, gehörigen Veränderungen als „spezifisch" hinsichtlich der Häufung angesehen werden, während für die Schneeberger Bergmannskrankheit „kleinzellige Carzinome" charakteristisch sein sollen." Obwohl diese Unterschiedlichkeit seiner Meinung nach in der verschiedenen tumorbildenden Neigung der Gewebe bei Tieren und Menschen ihre Ursache haben kann, wofür allerdings kein nachhaltiger Beweis vorliegt, erhebt er doch und zwar aus mehreren Gründen die Frage, ob es sich bei den spezifischen Schneeberger Tumoren wirklich um Karzinome handelt. Er stellt weiterhin, abgesehen von einer gewissen Aehnlichkeit des histologischen Bildes der experimentell erzeugten „sarkomatösen" und der bekannten typischen Schneeberger kleinzelligen „carcinomatösen" Geschwülste, fest, „daß auch Sarkome „kleinzellig und rundzellig alveolär" gebaut sein können und daß auch Sarkome nicht mit ausgesprochener Faserbildung und Reticulumhyperplasie einherzugehen brauchen". Außerdem aber scheint ihm das ausgesprochen langsame Wachstum der Schneeberger Tumoren mehr für „ausgereifte Gewächse des lymphatischen Gewebes" zu sprechen, da Karzinome von solcher Unreife wie im Falle der kleinzelligen undifferenzierten Tumoren ein viel rascheres Wachstum zeigen müßten. Jedenfalls hält er eine Nachprüfung für empfehlenswert. Eine gewisse Ergänzung ist in folgender Mitteilung von Saupe zu erblicken: „Früher wurden kleinzellige Karzinome öfter für Sarkome gehalten, doch erklären auch heute noch Johns und Sharpe manche Lungenkrebse als Sarkomvarianten."

Auch Hueck hält die epitheliale Abkunft für manche Formen nicht als erwiesen. Ihm erscheint daher für ganz unreife Tumoren, die eine Trennung in Karzinome und Sarkome nicht mehr zulassen, die Bezeichnung „Zytoblastome" oder „Meristome" („Meristem" nennt die Botanik unentwickeltes Keimgewebe) angebracht. Dementsprechend verdienten auch die aus kleinen Rundzellen bestehenden, dem Carcinoma simplex zuzurechnenden Formen der Lungentumoren, deren Abgrenzung gegen Sarkome schwer und oft unmöglich sei, den Namen Meristome, womit eben nicht mehr behauptet wird, als sich beweisen läßt.

In dieser Beziehung seien besonders die Kennzeichen hervorgehoben, die nach Borst die Trennung eines Alveolärsarkoms von einem Karzinom mit alveolärem Bau — einer oft beobachteten Eigenschaft der kleinzelligen mangelhaft differenzierten Tumoren — ermöglichen. Für das Sarkom ist demnach bemerkenswert, „daß die Zellnester enger mit dem Stroma verbunden erscheinen. Jedenfalls zeigen sich nicht jene Lücken zwischen Stroma und Parenchym,

die bei alveolären Karzinomen durch Schrumpfungsvorgänge bei der Präparation so häufig entstehen. Die innige Verbindung zwischen Stroma und Geschwulstzellen bei den alveolären Sarkomen beruht darauf, daß das Stroma sich mit feinsten Ausläufern („Gitterfasern") in die Sarkomzellhaufen, ja zwischen die einzelnen Sarkomzellen fortsetzt, was allerdings erst bei starker Vergrößerung und vor allem bei geeigneten Färbemethoden (Versilberung) gut zu sehen ist".

Ergänzend hiezu sei darauf hingewiesen, daß für die Lunge auch sogenannte Karzinosarkome z. B. von F. Weber und Pee beschrieben wurden.

Die Entscheidung Karzinom oder Sarkom ist somit in einer Anzahl Fälle eine zum Teil subjektive Angelegenheit. Es erscheint daher nach diesen Erörterungen die Tatsache umso verständlicher, daß die Histogenese, d. h. die Entscheidung über die fragliche, dem Tumor als Ausgangspunkt dienende Gewebsart, vielfach nicht oder doch nicht sicher bestimmt werden kann. Dies gilt für die Lunge deshalb ganz besonders, als selbst über ihre normale Struktur, soweit sie die Lungenalveolen betrifft, nicht völlige Einigkeit besteht. Aehnlich wie für die sogenannten Alveolarphagocyten von manchen Untersuchern eine epitheliale, von anderen eine mesenchymale Genese und von dritter Stelle die Entstehung sogar aus den Lungenkapillarenendothelien angenommen wird, hat man für die Alveolenwandung einerseits eine epitheliale, andererseits aber eine mesenchymale Zugehörigkeit angenommen. Ohne allzusehr auf diese Frage einzugehen, sei doch das Ergebnis von Firle aus Untersuchungen an menschlichen Lungen hervorgehoben, der das Vorhandensein eines Epithels verneint. Weitaus von der Mehrzahl der Forscher wird aber eine epitheliale Auskleidung angenommen, wobei es dahingestellt bleiben mag, wie weit sich Verhältnisse an Tierlungen (Akazaki) oder embryonalen Organen (Cooper) auf die Erwachsenen-Lunge übertragen lassen. Die herrschende Meinung ist mit der von Schaffer gegebenen Darstellung gekennzeichnet, wonach das respiratorische Epithel, welches die Alveolen auskleiden soll, beim Erwachsenen zweierlei Zellen zeigt: „Große, kernlose, dünnste Platten und zwischen diesen vereinzelt oder zu inselförmigen Gruppen vereinigte, kleine polyedrische bis isoprismatische, kernhaltige Zellen. Dieses Epithel sitzt einem äußerst feinen argyrophilen Grundhäutchen auf, das von elastischen Fasern verstärkt wird." Eine scharfe Grenze zwischen dem Alveolarepithel und dem Bronchialepithel findet sich ferner nach Lindberg nicht; das einfache Zylinderepithel der Bronchioli respiratorii erster Ordnung wird in den Bronchioli respiratorii zweiter und

dritter Ordnung allmählich kubisch, um in den Alveolen eine abgeplattete Form zu zeigen.

Diese Hinweise erschienen notwendig für die Fragestellung, daß es geradezu unmöglich ist, diese kleinzelligen unreifen Tumoren noch von einer bestimmten Epithelart ableiten zu wollen. Dies umsomehr, als schon für die irgendwie differenzierten Karzinome Zweifel bestehen bezüglich der als Ausgangspunkt dienenden Epithelart. Theoretisch gesehen können Karzinome in der Lunge, die epitheliale Natur der Alveolenauskleidung vorausgesetzt, ausgehen vom Epithel der Bronchialschleimhaut, dem der Bronchialschleimdrüsen und dem Alveolarepithel. Soweit es sich um Krebse handelt, die aus zylindrischen bis kubischen Zellen aufgebaut sind, scheint der Ursprung vom Epithel der Schleimhaut und der Schleimdrüsen der Bronchien eindeutig; die letztere Entstehung wird man besonders bei schleimbildenden Krebsen vorwiegend vom Typ des Adenokarzinoms mit Recht annehmen dürfen. Viel umstritten sind dagegen die Formen, die vom Alveolarepithel ausgehen sollen. Manche Forscher wollen nach W. Fischer die großzelligen Krebsformen hievon ableiten. Besonders aber glaubt man für jene Art eine alveoläre Genese annehmen zu können, die in Form zylindrischen oder kubischen Epithels ein- oder mehrschichtig die Alveolarwand unter Ersatz des normalen Epithels auskleiden und in der Regel größere Teile der Lunge befallen (Weissmann u. a.). Briese z. B. stellt für ein papilläres Adenocarcinoma gellatinosum fest, daß für die Ableitung dieses Neoplasmas vom Alveolarepithel alles spreche, nichts aber dagegen. Lindberg weist hingegen darauf hin, daß auch Karzinome, die sicher von dem Bronchialepithel ausgegangen sind, nicht selten die Neigung haben, die Septen der Lungenalveolen als Stützgerüst zu benützen. Ebenso hält Stahr, obwohl er auf die Aehnlichkeit adenomatöser Krebse mit drüsig wuchernder Epithelbekleidung der Alveolen bei dem so gefürchteten Ausgang der Pneumonie in Karnifikation hinweist, auch für diese Krebse den Ausgang vom Bronchialepithel für wahrscheinlicher. Daß aber beide Ansichten, vom bronchogenen wie alveolären Ausgang berechtigt erscheinen, ergibt sich aus der Mitteilung von Lauche bei Besprechung der Organisation pneumonischen Exsudates: „Bleibt das Alveolarepithel in größerer Ausdehnung erhalten, so entstehen durch die Schwellung der Alveolarepithelien und zum Teil auch durch regenerative Neubildung ... adenomartige Bilder, die wegen der gelegentlich in ihnen vorkommenden Unregelmäßigkeiten des Epithels an beginnende Karzinome erinnern können. Aehnliche Bilder kommen auch zustande, wenn Bronchialepithel in die nicht zusammengefallenen Alveolen hineinwächst, wie dies gelegentlich bei Grippepneumonien und auch nach Masern

beobachtet wird... Ob aus solchen atypischen Wucherungen, die nicht selten mit metaplastischen Umwandlungen des Epithels einhergehen ..., echte Karzinome hervorgehen können, entzieht sich unserer Kenntnis, ist aber nach den Erfahrungen an anderen Organen (Haut, Darm usw.) recht wahrscheinlich..." Auf die diesbezüglichen Schrifttumsangaben wird dabei besonders hingewiesen. In Zweifelsfällen aber erscheint es in Uebereinstimmung mit Lindberg fast unmöglich, zu entscheiden, ob ein Tumor von dem Alveolarepithel selbst oder von dem Epithel eines kleinen Bronchiolus ausgegangen ist. Die letztere Möglichkeit erscheint ihm ebenfalls sehr wahrscheinlich, da er in einem Fall das Vorkommen von Epithel mit zum Teil sogar sehr starker Kernatypie in mehreren ganz kleinen Bronchien von dem Durchmesser 0,5—1,5 mm beobachten konnte. Unter Hinweis darauf, daß hohe schleimsezernierende Zylinderzellen eine Potenz zu hochgradiger Differenzierung der Matrixzellen voraussetzen, fragt er, warum die Alveolarepithelzellen nicht auch fähig sein sollten, verhornendes Plattenepithel zu bilden wie die Matrixzellen des Karzinoms im Bronchialepithel; für alle solche Lungenkarzinome sei nur die Abstammung vom Bronchialepithel angenommen worden. In gleicher Weise schreibt Nordmann, daß nach anderer Anschauung das Plattenepithelkarzinom der Lunge direkt vom Alveolarepithel abgeleitet wird.

So wenig einheitlich somit die Mitteilungen über diesen Punkt lauten, wird man doch die Möglichkeit eines Krebsursprungs vom Alveolarepithel durchaus bejahen müssen. Nicht aber wird sich die Behauptung rechtfertigen lassen, ein bestimmter Krebs müsse vom Alveolarepithel ausgegangen sein. Besonders begegnet der Versuch, die Entstehung des Plattenepithelkarzinoms auf diese Weise erklären zu wollen, berechtigten Zweifeln, läßt sich doch diese Form viel zwangloser aus metaplastisch umgewandeltem Bronchialepithel entstanden denken. Diese Erklärung wird nicht nur durch Ueberlegungen gerechtfertigt, sondern durch viele Untersuchungsergebnisse geradezu bewiesen. Besonders eingehende Untersuchungen über das Verhalten des Epithels der Bronchien in 39 Fällen von Lungenkarzinom beim Menschen wurden von Lindberg angestellt. Unter der Bezeichnung „umgewandeltes Bronchialepithel", die konsequent an allen Stellen angewandt wird, wo nicht normales Epithel zu finden war, werden dabei sowohl Basalzellenproliferationen als auch sogenannte echte Metaplasien, Epithel mit oder ohne Zell- und Kernatypien, eventuell auch Epithelabschnitte mit sogenannter falscher Metaplasie einbegriffen. Dieses umgewandelte Epithel fand Lindberg am häufigsten und in der größten Ausdehnung in den Fällen von Lungenkarzinom, in denen die Karzinomzellen in größerer Ausdehnung mehr oder weniger weit auf der

Plattenepithellinie differenziert waren, während er es bei mehr oder weniger weit fortgeschrittener Differenzierung der Krebszellen auf der Zylinderzellen- oder Adenokarzinomlinie nicht beobachten konnte. Zusammenfassend stellt er schließlich fest, „daß das umgewandelte Bronchialepithel durch Proliferation der Basalzellen des normalen Bronchialepithels entsteht, wobei öfters eine Differenzierung zu ortsungehörigem Plattenepithel stattfindet". In mehreren Fällen beobachtete Lindberg auch umgewandeltes Epithel in den Bronchialdrüsenausführungsgängen, öfters sogar bis zu beträchtlicher Tiefe. Das Epithel hatte hierbei meistens den Charakter eines mittelreifen bis reifen Plattenepithels. Das in den Drüsenausführungsgängen befindliche Epithel hing fast immer mit einem auf der Oberfläche der Tunica propria wachsenden umgewandelten Epithel des gleichen Aussehens zusammen. Dabei scheint ihm die Entstehung des umgewandelten Epithels im Drüsenausführungsgang durch Proliferation der Basalzellen meistens wahrscheinlicher als ein Einwachsen in den Gang von außen her. Das häufige Vorkommen des umgewandelten Epithels an den Verzweigungsstellen speziell der großen Bronchien und hier öfters am Scheitel der im Winkel zwischen zwei Bronchien in das Lumen hineinragenden Schleimhautpartien könnte, wie Verfasser betont, als Folge einer mechanischen Irritation erklärt werden, wenn es auch nicht unwahrscheinlich sei, daß die Basalzellen vielleicht gerade an den genannten Stellen in gewissem Maße besondere Eigenschaften seit dem Embryonalleben, z. B. besondere Proliferationsfähigkeit, besitzen könnten.

Garschin hält nicht jedes Bronchialepithel auf der Differenzierungsstufe des Plattenepithels für den Ausdruck einer echten Metaplasie, d. h. hier für eine ausgereifte Epithelform. Denn bei seinen Untersuchungen an Kaninchen, wobei er durch Teereinführung in einen Bronchus einen nekrotischen Herd mit entzündlicher Infiltration des umgebenden Lungengewebes erzeugte, zeigten die Regenerationsprodukte des Epithels der hier gelegenen Bronchien eine gewisse und vielfach infolge Abflachung der oberen Zellen weiterhin zunehmende Aehnlichkeit mit mehrschichtigem Plattenepithel. Erst beim Abklingen der Entzündungserscheinungen sei das Uebergangsepithel sowie nach diesem auch das zylindrische Flimmerepithel erschienen, so daß Garschin das beobachtete Plattenepithel nicht als Endform der Epitheldifferenzierung anerkennt. „Es stellte immer nur eine, manchmal wohl verzögerte Phase im Differenzierungszyklus des Bronchialepithels dar." Ohne eine Metaplasie in mehrschichtiges Plattenepithel zu bestreiten, wird seiner Meinung nach doch „zweifellos in vielen Fällen für ein echtes mehrschichtiges Plattenepithel eine Zwischenphase der

Regeneration gehalten, bei welcher das Bronchialepithel nur eine Aehnlichkeit mit dieser Epithelform annimmt". Seine Anregung, die Natur der Epithelveränderungen in den Bronchien bei Influenza usw. unter Berücksichtigung dieses Standpunktes nachzuprüfen, verdient umsomehr Beachtung, als schon Siegmund in seiner Arbeit über Krebsentwicklung in Bronchiektasen zu einem ähnlichen Ergebnis wie Garschin gekommen ist, wenn ihm auch nähere Beziehungen zwischen einer besonderen qualitativen oder quantitativen entzündlichen Schädigung der Bronchialwand und der Epithelumwandlung nicht deutlich geworden sind.

Ich möchte in diesem Ergebnis eine Erklärung für die Beobachtung Lindbergs sehen, daß er das umgewandelte Bronchialepithel nicht in den Karzinomfällen beobachtete, in denen die Karzinomzellen in größerer Ausdehnung mehr oder weniger weit auf der Zylinderzellenkarzinom- resp. Adenokarzinomlinie differenziert waren. Die Annahme einer vorausgegangenen Differenzierungsphase im Sinne von Plattenepithel erscheint nicht nur denkbar, sondern geradezu wahrscheinlich, wenn man die Epitheldifferenzierung nach dem Gesagten als Ausdruck der Intensität der an sich langdauernden Entzündungsprozesse im umgebenden Gewebe betrachten darf. Auch das vielfach sehr wechselvolle Bild der primären Lungenkrebse, das Herxheimer wenigstens für die Adenocancroide mit der Entwicklung aus embryonalen indifferenten, zur Bildung von Zylinder- und Plattenepithel befähigten Zellgruppen zu erklären versucht, während Siegmund schon den Basalzellen diese Fähigkeit, allerdings ohne Aeußerung über die letzte Ursache, zuschreibt, erscheinen vielleicht verständlicher, wenn man verschieden stark ausgeprägte Entzündungserscheinungen des umgebenden Gewebes an verschiedenen Stellen des Tumorwachstums, deren zeitlich verschiedenes Abklingen und damit verschieden hochgradige Differenzierungsmöglichkeiten der regenerierenden Zellen annimmt. Findet sich doch wiederum bei Siegmund der Hinweis, „daß bei menschlichen Lungen die Epithelumwandlung nie in sämtlichen erkrankten Bronchialabschnitten erfolgt, sondern stets herdförmig..."

Diese Deutung kann natürlich nur als Versuch gewertet werden, umsomehr, als in Fällen mit multizentrisch entstanden gedachten multiplen Krebsknoten in den Lungen keine Beobachtungen über verschiedene Differenzierungsgrade für die einzelnen Knoten bekannt sind. Ich fand zwar in einem Fall eines Adenokarzinoms die gleichzeitige Beobachtung von plattenepithelkrebsähnlichen Partien vermerkt. Aehnliche Beobachtungen, allerdings auf einer geringeren Differenzierungsstufe stammen von Feyrter und Cramer, die in einem bzw. zwei Fällen von Plattenepithelkarzinom „Platten-

epithelzellnester neben Zellanhäufungen vom kleinzelligen Karzinomtyp" fanden. Cramer sieht in ihren Fällen eine Bestätigung der Annahme von Feyrter, daß eventuell ein Uebergang von kleinzelligem Karzinom in ein Plattenepithelkarzinom möglich ist. Man wird auch daran denken müssen, daß sich das Geschwulstgewebe an verschiedenen Stellen der gleichen Geschwulst wechselnd weit oder auch in verschiedener Richtung differenzieren kann, wie wir dies z. B. bei Magenkarzinomen gar nicht selten sehen.

Bei den diffus größere Lungenteile befallenden vorwiegend intraalveolär wachsenden Krebsen und jenen Formen, die multiple Knoten in den Lungen bilden, von denen keiner mit Sicherheit als Primärtumor angesprochen werden kann, hat man eine multizentrische Krebsentstehung angenommen. Sie ist im Einzelfall wohl kaum zu beweisen; man muß sie jedoch als möglich anerkennen, wenn auch Beobachtungen wie die von Schäfer und Lindberg keineswegs als beweisend gelten können. Der erstgenannte Untersucher konnte bei einem auf dem Boden eines cystisch fötalen Bronchialadenoms entstandenen Lungenkarzinom, welches diffus in beiden Lungen ohne Bildung eines eigentlichen Primärtumors gewachsen war, an mehreren Stellen der Cystenwandungen fließende Uebergänge von ruhendem Epithel über Epithelproliferationen zu Geschwulstwachstum nachweisen. Derartige Uebergangsbilder sind jedoch — allgemein anerkannt — heute nicht mehr als Beweis für multizentrische Geschwulstentstehung zu bewerten. Lindberg fand bei seinen bereits oben genannten Untersuchungen in 2 Fällen mikroskopisch kleine Bronchialkarzinome. In einem dieser Fälle, in dem übrigens ein faustgroßes Plattenepithelkarzinom in beiden Lungenoberlappen vorhanden war, zeigten sich mikroskopisch kleine Bronchialkarzinome an 3 verschiedenen Stellen. Seiner Meinung nach scheint somit in solchen Fällen eine deutliche Organdisposition, scharf unterschieden von der „allgemeinen Disposition des Individuums für Krebsentstehung", für die Entstehung multipler Bronchialkarzinome vorzuliegen. Es handelt sich aber durchaus um Ausnahmefälle.

Nachdem in den bisherigen Ausführungen der Ausgangspunkt des primären Lungenkarzinoms unter Berücksichtigung der verschiedenen histologischen Formen besprochen wurde, muß nunmehr noch auf die für die Entstehung der Neubildung wichtigen Faktoren eingegangen werden. Zwei Umstände sind es im wesentlichen, die nach den neueren Anschauungen für eine maligne Geschwulstbildung verantwortlich zu machen sind: die „allgemeine Krebsbereitschaft" und die die Lokalisation bestimmende „örtliche Gewebsschädigung" (Kretz, Fischer-Wasels,

Stahr u. a.). Auch F. Sauerbruch äußerte auf der 29. Tagung der Deutschen Röntgengesellschaft 1938 in München die Auffassung, daß der Geschwulst bestimmte ererbte oder erworbene Veränderungen im Organismus vorangehen müssen und daß die lokale Betrachtung und Bekämpfung der Geschwulst nicht ausreicht. Ob außerdem ein noch unbekanntes auslösendes Moment notwendig ist (Baensch), erscheint gegenüber den beiden vorerwähnten Bedingungen zumindest fraglich. Die Disposition zur Entwicklung maligner Geschwülste dürfte oft angeboren sein und ist aus dem Krebsvorkommen bei blutsverwandten Angehörigen zu vermuten. Auch Gewebsmißbildungen sind hier zu nennen; wenn auch nur wenige Entwicklungsstörungen zur Geschwulstbildung führen, so weist doch das oft multiple Vorkommen von Gewebsmißbildungen im gleichen Organismus auf eine mehr oder weniger verbreitete allgemeine Störung in der Gewebsdifferenzierung hin, die vielfach gewissermaßen im latenten Gleichgewicht verharrt, aber leicht, besonders unter zusätzlichen äußeren Einwirkungen, zur Geschwulstbildung angeregt wird und durch ihre Lokalisation den Geschwulstsitz bestimmen kann. Auch wird die Möglichkeit einer Umstimmung des Organismus erst während des Lebens im Sinne der Krebsbereitschaft z. B. durch Stoffwechselstörungen als Folge einer unzweckmäßigen Lebensweise usw. immer wieder hervorgehoben. Kretz weist auf die Bedeutung von Fehlern in der Ernährung für diese Umstimmung hin. So seien z. B. auch in jenen Ländern, in denen die Nahrung vorzugsweise aus frischem und aus mit Oel bereiteten Speisen besteht, die Krebserkrankungen unvergleichlich seltener als in den Ländern mit reichlichem Verbrauch von Fleisch und tierischem Fett. Ob es Rassenunterschiede hinsichtlich der Krebsbereitschaft gibt und es sich bei den Unterschieden in der Krebshäufigkeit in einzelnen Ländern nicht vielmehr um Auswirkungen der Verschiedenheiten in der Lebensführung bei den einzelnen Völkern (Stahr) handelt, da die Schwankungen hauptsächlich die Lokalisation betreffen, kann vorläufig nicht entschieden werden. Jedenfalls sind nur wenige Mitteilungen über rassebedingte Unterschiede, wobei Rasse nicht mit Volk als politische Einheit zu verwechseln ist, vorhanden (O. Strauss, W. Fischer). Der letztgenannte Untersucher kommt in Uebereinstimmung mit der oben angedeuteten Feststellung zu dem Ergebnis, daß die festgestellten Unterschiede wohl größtenteils nicht auf konstitutionelle erbliche Faktoren, sondern auf Umwelteinflüsse zurückzuführen seien. Für das Lungenkarzinom will jedoch Verga eine Bevorzugung der jüdischen Rasse gefunden haben.

Nach Kretz betreffen die Stoffwechselstörungen bei Krebskranken Abweichungen im Abbau wie im Aufbau des Eiweiß-,

Kohlehydrat- und Fettstoffwechsels, sowie im Vitaminhaushalt. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Mitteilung von Cullough, Hendrick und Dalldorf, daß unter den Vorbedingungen für die Epithelmetaplasie ein Vitamin-A-Mangel als primäre Ursache anzusprechen sei; hinzu kämen aber noch andere Ursachen, wie mechanische Reizungen, als sekundäre Faktoren. Ausführlicher wird über diese Zusammenhänge auch von Korpássy berichtet. Ich beschränke mich unter den hier genannten Beobachtungen auf den Hinweis, daß Wilson und Dubois bei einem im 5. Lebensmonat an Xerosis corneae und Keratomalacie verstorbenen weiblichen Säugling im Pankreas, in den Bronchien und im Uterus verhorntes Plattenepithel fanden. Wenn aber die Vitamine tatsächlich an der Karzinomgenese Anteil haben, so ist bei den engen Beziehungen zum innersekretorischen System der Schluß sehr naheliegend, Beziehungen der innersekretorischen Drüsen zum Krebswachstum anzunehmen. Es finden sich denn auch viele Untersuchungen, um solche Zusammenhänge aufzudecken. Das überstürzte, eben krebsige Wachstum kann nach Hallemann sehr wohl als Eindruck eines Versagens der hormonalen Regulatoren aufgefaßt werden; besonders betont er deren Bedeutung für die Stoffzufuhr zum Gewebe, „sei es, daß man einem Teil der Hormone einen Einfluß auf das Tempo der Stoffverarbeitung, einem anderen auf die Auswahl im Stoffangebot, vielen anderen noch viele andere regulierende Eigenschaften erwiesenermaßen zusprechen kann". Die Bedeutung sexueller Störungen für die Krebsentstehung sehen Sauerbruch und Knake auf Grund ihrer Tierversuche in dem Entstehen von Unregelmäßigkeiten und Unruhe im Gewebe bei gestörtem innersekretorischem Gleichgewicht, so daß das Hinzutreten weiterer Belastung örtlicher oder allgemeiner Natur, z. B. durch entzündliche Vorgänge, möglicherweise Geschwulstbildung auslösen kann. In Analogie dazu scheint ihnen demnach das Bestehen dieser besonderen Krebsbereitschaft für einen alternden Organismus und beim Jugendlichen unter bestimmten Verhältnissen durch Störung der Sexualfunktion verständlich. Besonders in neuerer Zeit hat man sich daher eingehender speziell mit der Hypophyse befaßt. Katz will in seinen Versuchen am Teerkrebs der weißen Maus durch Kastration eine Hemmung in der Entstehung der Teerkrebse erreicht haben. Für die ursächliche Bedeutung der durch die Kastration veränderten Hypophyse spricht die durch Einspritzung des gonadotropen Vorderlappenhormons Prolan bei normalen sowie kastrierten Tieren erzielte und mit den Kastrationsversuchen genau gleichlaufende Krebshemmung. Nur die Entstehung des Teerkrebses habe in vielen Fällen verhindert, nicht aber eine Rückbildung von im Wachstum begriffenen Krebsen er-

zielt werden können. Druckrey fand in ähnlicher Weise bei Impftumoren auf der Höhe der Hypophysenfunktion, nämlich zwischen dem 3. und 6. Monat nach der Kastration, „einwandfrei eine Hemmung" des Geschwulstwachstums, während nach dem 6. Monat die Befunde weniger einheitlich wurden. Umgekehrt liegt daher der Gedanke nahe, aus einem Ueberwiegen der Sexualhormone auf einen krebsfördernden Einfluß zu schließen; in der Tat wurden solche Beziehungen mehrfach für das Follikelhormon angenommen. Diese Beispiele aus den unzähligen diesbezüglichen Untersuchungen mögen genügen, um zu zeigen, daß für die Umstimmung des Organismus die verschiedensten Störungen in Betracht kommen können und durch ihr Zusammenwirken wohl diese allgemeine Disposition zur Bildung maligner Geschwülste schaffen. Nicht unerwähnt darf aber hierbei bleiben, daß sich auch zunächst mehr lokal einwirkende Schädlichkeiten im Sinne einer allgemeinen Umstimmung auswirken können (Fischer-Wasels). Uebereinstimmend damit konnte A. Fischer (nach Döhnert) an teergepinselten Mäusen, die gehäuft an Atemwegsinfektionen (Bronchiektasen, chronische Bronchitis) litten, Lungentumoren beobachten; der Teer war hier der allgemeine kanzerogene Faktor zur Krebsentstehung am Orte gehäufter Regenerationsprozesse. Der Schluß aber, daß äußere Einflüsse sowohl zur Regeneration führen, wie auch gleichzeitig eine vorhandene Geschwulstdisposition verstärken oder gar erst zur Umstimmung des gesamten Organismus beitragen können, liegt daher durchaus nahe. Umgekehrt aber ist anzunehmen, daß die in ihrer Größe von Fall zu Fall leider nicht faßbare allgemeine Krebsbereitschaft, sei sie angeboren oder erworben (wie auch König und Sassen u. a. betonen) oder handle es sich um eine ererbte und erst während des Lebens verstärkte Anlage, entscheidend ist für das zeitlich frühere oder spätere Auftreten eines malignen Tumors bei Einwirkung der gleichen Reize bei verschiedenen Individuen, während es bei anderen unter denselben, lokale Reaktionen auslösenden Schädlichkeiten nicht zur Tumorbildung kommt. „Niemals darf vergessen werden, daß der Reiz der Umwelt nur einer der Faktoren und daß die Disposition der einzelnen Menschen eine verschiedene ist" (Stahr). Zusammenfassend ergibt sich also, daß nicht ein bestimmter „Reiz" für die Krebsentstehung verantwortlich zu machen ist, sondern daß diese vielmehr durch das Zusammentreffen der verschiedensten Umstände zu erklären ist. Ebenso wird auch für die Vermehrung eines Organkrebses nicht ein ganz bestimmter Faktor verantwortlich zu machen sein, sondern vielmehr eine Summe von Schädlichkeiten, die teils als lokaler Prozeß, teils aber im Sinne der Umstimmung wirken dürften. Sofern nun gewisse Schädlichkeiten vorwiegend ein Ge-

schlecht betreffen können, wird man hiemit die für manche Organkrebse beobachtete verschiedene Häufigkeit bei beiden Geschlechtern erklären können.

Nach diesen allgemeinen Bemerkungen sei nunmehr unter Berücksichtigung der dort dargestellten Gesichtspunkte auf die möglichen Entstehungsursachen des primären Lungenkarzinoms eingegangen. Um diese Frage für das Nürnberger Material zu untersuchen, habe ich die Angaben der Sektionsprotokolle soweit möglich aus den entsprechenden Krankenblättern ergänzt. Von den insgesamt 77 verfügbaren Krankenblättern mußten 5 von vorneherein unberücksichtigt bleiben, da sie moribund eingelieferte oder delirante Patienten usw. betrafen und daher keine verwertbaren Angaben enthielten.

In erster Linie suchte ich Anhaltspunkte für das Vorliegen einer ererbten allgemeinen Disposition zu gewinnen und habe zu diesem Zweck festgestellt, wie oft ein oder gar mehrere Karzinome in der Familienanamnese, die sich in der Regel auf Eltern und Geschwister beschränkte, angegeben waren. In 60 Fällen fand ich so familienanamnestische Angaben verzeichnet, wobei 10 mal das Vorkommen von Krebs genannt war. Einmal waren 2 Karzinome (bei Mutter und Schwester) und einmal 3 Krebse (bei 2 Brüdern und einer Schwester) genannt. Besonders aber möchte ich die Mitteilung eines Kehlkopfkrebses beim Bruder eines an Lungenkarzinom Verstorbenen erwähnen, da es sich hier ja ebenfalls um eine maligne Geschwulst der Luftwege handelte. Wenn sich somit in 16,67% irgend ein Organkrebs bei den Eltern bzw. Geschwistern fand, so ist dies umso bemerkenswerter, als Cramer z. B. nur 3- oder 4 mal in der Anamnese diesen Befund erheben konnte und daher der Disposition bei der „Krebsbildung in den Bronchien" eine untergeordnete Rolle beimißt. Es wird dabei auf die Angaben von Kikuth hingewiesen, der ebenfalls unter den 246 Fällen nur 11 mal eine Erblichkeit des Krebses und 7 mal neben dem Lungen- noch ein anderes Karzinom bei ein- und demselben Patienten feststellte. Es ist natürlich kaum möglich, aus diesen Ergebnissen Schlüsse zu ziehen. Es scheint mir daher auch verfehlt, darin einen Beweis für eine untergeordnete Bedeutung der angeborenen Krebsbereitschaft sehen zu wollen, da die in der Anamnese erwähnten Krebsträger sicher nur einen Teil aller Krebskranken in der Blutsverwandtschaft ausmachten. Eine besonders treffende Bestätigung hiefür ist in der Mitteilung von Himburg zu erblicken, der bei Durchsicht der mangels einer amtlichen Totenschau von den Angehörigen angegebenen Todesursachen in den

standesamtlichen Akten der Jahre 1922—24 für Nörenberg, einem Landstädtchen in Pommern, viel weniger Karzinome angegeben fand, als ihm auf Grund seiner persönlichen Kenntnis der Verstorbenen in diesem Zeitraum bekannt waren.

Während sich nun aus der Familienanamnese lediglich Anhaltspunkte für eine ererbte Krebsbereitschaft ergeben können, läßt sich eine allgemeine Disposition des Lungenkarzinomträgers in der umfassenden Bedeutung der Vorbemerkungen noch aus dem gleichzeitigen Vorkommen von anderen Krebsen neben dem primären Lungenkarzinom, sowie aus eventuell noch vorhandenen gutartigen Geschwulstbildungen und Fehlbildungen überhaupt vermuten. Wenn auch den letzten beiden Sektionsbefunden keine allzugroße Bedeutung zukommt, mögen sie doch hier erwähnt sein; da sie im Zusammenhang mit der Krebsbildung betrachtet, immerhin Ausdruck eines unterwertigen, somit vielleicht auch zur Karzinombildung eher befähigten Organismus sein können. Das Vorkommen eines zweiten Karzinoms neben dem Lungenkrebs fand ich in 3 Fällen (2 Magen- und ein Colonkrebs); dieser Befund stimmt auffallend mit den oben erwähnten Angaben von Kikuth überein. Probst fand unter 75 Fällen 1 mal gleichzeitig ein primäres Karzinom der Haut sowie in 4 Fällen noch gutartige Tumoren. Luchsinger beschreibt ausführlich einen Fall, wo neben einem metastasierenden verhornenden Plattenepithelkarzinom des rechten Hauptbronchus noch ein malignes Hypernephrom der rechten Niere, ein Kankroid der Stirnhaut, senile Hyperkeratosen der Gesichtshaut, ein Osteochondrom der Lunge, eine Nebenmilz sowie kleine Cysten der linken Niere vorhanden waren.

Gutartige Geschwulstbildungen bzw. Fehlbildungen waren im Nürnberger Material in 35 Fällen als Sektionsbefunde vermerkt, wobei ich Prostatahypertrophie und Uterusmyome als vorwiegend innersekretorisch bedingte, meist im Alter auftretende Störungen sowie Kolloidknoten in der Schilddrüse, die in Franken außerordentlich häufig sind, unberücksichtigt ließ. Diese 35 Fälle umfaßten die folgenden vielfach kombiniert vorkommenden Bildungen: Schilddrüsenadenome 10 mal, Nierencysten 11 mal, Schleimhautpolypen im Darmkanal 5 mal, doppelte Nierenbecken und doppelte Harnleiter einschließlich Verlagerung und Formmißbildung der Nieren 4 mal, Rindenadenome der Nieren 2 mal, wobei in einem Fall sich gleichzeitig ein Fibroma pendulum des Rückens und multiple Warzen fanden, Nebenmilzen 2 mal, sowie je 1 mal Rindenlipom der Niere, Dünndarmmyom und Nierenkapselfibrom, Fibrom auf einem Ovar, Verlagerung der Nebennieren unter die Nierenkapsel und Lipom im Unterhautbindegewebe, Meckelsches Divertikel, schließlich noch Ovarialcysten, die als mit größter

Wahrscheinlichkeit endometrioide Cysten gedeutet wurden. Zweimal waren außerdem Fehlbildungen in der Lunge selbst beobachtet worden. In einem Fall war als Ausgangspunkt des Lungenkrebses ein Teratom angenommen worden, da die Röntgenuntersuchung mehr für eine gutartige Bildung sprach (Dermoidcyste) und sich nach der Hautfistelbildung Haare abgestoßen hatten, was ich bereits bei der Besprechung der Komplikationen beim primären Lungenkarzinom erwähnte. Im zweiten Fall war im gleichen Lappen neben dem Krebsknoten noch eine zunächst als Metastase gedeutete Knotenbildung vorhanden, deren wahre Natur erst bei der histologischen Untersuchung festgestellt werden konnte. Es handelte sich demnach um eine „Gewebsmißbildung aus knorpeligem Gerüstwerk mit drüsenhaltiger Randzone und drüsenhaltigen Einstrahlungen zwischen den Knorpelinseln", die als „Adenochondrom" bezeichnet war. Zusammenfassend wird man sich daher der Stellungnahme von W. Fischer in vollem Umfange anschließen, wenn er schreibt: „Sowohl das gleichzeitige Vorkommen mehrerer primärer bösartiger Geschwülste in Lunge und anderen Organen, wie auch gleichzeitiges Vorkommen von Lungengeschwülsten und Gewebsmißbildungen der Lunge und unter Umständen auch noch Mißbildungen und Geschwülste anderer Organe zeigen deutlich, daß man die endogenen Momente auch beim Lungenkrebs wesentlich mehr beachten muß als dies gemeinhin geschieht, wenn nur nach äußeren Faktoren für die Entstehung gefahndet wird."

„Erblichkeit und konstitutionelle Momente können als Ursache, wohl aber kaum für die Zunahme verantwortlich gemacht werden", stellt Probst fest. Es werden daher in der Tat in den meisten Mitteilungen die örtlichen Faktoren in den Vordergrund gestellt und man versucht eine Zunahme ungünstiger äußerer Einflüsse mit dem Häufigerwerden des primären Lungenkarzinoms in Verbindung bringen zu können. Ich habe die Bedeutung der Metaplasie als präcancerösem Zustand bereits erwähnt und habe hier nun nachzutragen, daß diese Veränderungen in erster Linie bei Grippe (Askanazy, Schmidtmann, u. a. nach Hart und Mayer) beobachtet wurden. Ein Zusammenhang der Grippeepidemie von 1918 mit dem Lungenkrebs (Berblinger) ist aber wieder fraglich geworden, da ein Häufigerwerden des Lungenkarzinoms vereinzelt schon vorher beobachtet wurde (Fischer-Wasels, Probst) und überdies fast überall auch in den anschließenden Jahren noch weiter angehalten hat. Probst z. B. stellt bereits seit 1910 in Zürich ein fast kontinuierliches Zunehmen des Lungenkrebses fest. Auch die weit stärkere Zunahme der Lungenkarzinome bei den Männern gegenüber den Frauen findet

keine Parallele in den Grippeerkrankungen bei beiden Geschlechtern. Noch fraglicher wird der Zusammenhang, wenn man anamnestische Angaben berücksichtigt. Schoen und Naumann nennen zwar unter 80 sicheren Fällen 35 mal Erkrankungen der Atemwege und dabei 12 mal Grippe. Es ist dabei aber sehr wahrscheinlich, daß die Anamnese in dieser Richtung bei der aus der Univ.-Poliklinik Leipzig stammenden Arbeit besonders eingehend erhoben wurde. So fand Cramer in 133 Krankengeschichten nur 7 mal Grippe in der Anamnese angegeben. Ebenso fand Seele bei seinen 52 Fällen nur vereinzelt anamnestisch die Angabe „Grippe" und bei Schulze fand sich diese Angabe 16 mal (reichlich 6%) unter 251 bösartigen Lungentumoren.

Auch ich fand in 72 Krankenblättern nur 4 mal Grippe, 3 mal allerdings 1918 durchgemacht, vermerkt. Man wird somit Grippe höchstens als gelegentliche Ursache (W. Fischer) ansehen dürfen und zwar umsomehr als noch andere Erkrankungen zu Metaplasie im Bereich der Lunge führen können. Siegmund berichtet über das Entstehen von Lungenkarzinom in Bronchiektasen, die 2 mal in chronisch pneumonisch indurierten Lungenabschnitten, 1 mal bei einer wahrscheinlich tuberkulösen Narbenbildung im Oberlappen zur Entwicklung gekommen waren. Auch Schulthess (bei Probst) macht auf das Vorkommen von Metaplasie in Bronchiektasen aufmerksam. In einem ihrer Fälle sowie in einem bei Probst werden dabei die Bronchiektasen als primäre Bildungen und nicht als Folgeerscheinungen des Lungenkrebses angesehen. Auch Pleuritiden und Pneumonien hat man ursächliche Bedeutung zugeschrieben. Wie weit dabei herdförmige Pneumonien, wie sie nach Masern, Keuchhusten und Diphtherie im wesentlichen bei Kindern beobachtet werden (Lauche), von Bedeutung sind, kann hier nicht entschieden werden, wenn auch eine gewisse Bedeutung durchaus wahrscheinlich ist. Mc. Kenzie (bei Katz) beschrieb allerdings 4 Fälle von Masern- und Diphtheriepneumonie mit Metaplasie und betont dabei die Möglichkeit, daß aus der Metaplasie sehr wohl ein metaplastisches Karzinom entstehen könne. Feyrter sah ebenfalls in der Masernlunge in einem hohen Prozentsatz das flimmernde Zylinderepithel der Bronchialschleimhaut zu Plattenepithel umgebaut; und an anderer Stelle spricht er von weitgehender Aehnlichkeit der Masern- und der Keuchhustenpneumonie. Jedenfalls spricht die Tatsache, daß W. Fischer nach einer Aufstellung verschiedener Schrifttumsangaben chronische Bronchitis, Pleuritis, Pneumonie in 42 bis 75% der Fälle mitteilt, für eine ursächliche Bedeutung dieser Erkrankungen. Besonders wird man in dieser Annahme bestärkt durch die dort angeführte Mitteilung von Langbein, der diese Erkrankungen in 55% der Fälle bei Lungenkrebs

fand, während er bei Krebsen anderen Sitzes solche Vorgeschichte nur in 17% erhoben fand. Dieser Eindruck findet sich auch an meinem Material bestätigt. In 72 Krankenblättern fanden sich 29 mal Angaben über Erkrankungen der Atmungsorgane oder über solche Krankheiten, die, wie oben erwähnt, häufig die Atmungsorgane mitbeteiligten, wobei vielfach ein und derselbe Krebsträger mehrfach erkrankt war. Ich habe nur solche Erkrankungen berücksichtigt, die nicht unmittelbar vor der Krankenhausaufnahme aufgetreten waren oder gar den Anlaß hiezu gegeben hatten, da ohne diese Einschränkung vielfach Komplikationen der Krebsbildung selbst miteinbezogen werden müßten. 11 mal waren Masern vorausgegangen, 10 mal Lungenentzündung, 8 mal Diphtherie, 7 mal Scharlach, 7 mal Rippenfellentzündung, 4 mal Grippe. Je 1 mal war ein chronischer Bronchialkatarrh und Asthma, Gasvergiftung im Krieg und seit Jahren im Herbst Bronchitis, öfters Erkältungen, seit Kriegsende Lungenbeschwerden und Atemnot, seit 1916 Bronchialkatarrh vorausgegangen und 1 Krebsträger war nach $^1/_2$jährigem Kriegsdienst „wegen Lungenerweiterung" zurückgekommen. Anhaltspunkte für chronische Schädigungen, die immer wieder als Voraussetzung einer gestörten Regeneration bezeichnet werden, lassen sich daraus allerdings kaum gewinnen. Auch der pathologisch anatomische Befund läßt hier im Stich, da bei der Sektion festgestellte Veränderungen ebenso Ursache wie Folge des Tumors sein können. Der in 12 Fällen vermerkte Befund einer chronischen Pneumonie auf der Seite des Tumors, teils nur in der Umgebung desselben, teils aber auch die ganze Lungenseite betreffend (4 mal) sowie die 2 mal vorhandene chronische Bronchitis mit Bronchiolitis obliterans in einem Fall können daher nicht überzeugend als Ausdruck eines wirklich langdauernden Krankheitsverlaufes gewertet werden. Lauche weist bezüglich der lobären Pneumonie darauf hin, daß es hier schon Ende der 2. Woche nach dem Schüttelfrost zu Bindegewebswucherungen kommen kann. „Eine narbige Schrumpfung braucht natürlich mehr Zeit, die um so schwerer zu beurteilen ist, je fester das Narbengewebe schon geworden ist; findet sich bereits Kohle in den Pfröpfen innerhalb der Alveolen, dann muß man allerdings mit einem Alter von Monaten rechnen..." Für Bronchopneumonien lassen sich selbst so grobe Anhaltspunkte nur schwer machen, da der Beginn zu unsicher ist. Der Begriff chronisch bei Pneumonie muß jedenfalls nicht auch tatsächlich einem chronischen Verlauf entsprechen und beweist erst recht nicht das Bestehen vor der Tumorentwicklung. Allerdings wird man in einem Fall mit chronischer Bronchitis sowie in einem anderen mit ausgedehnten Bronchiektasen aus dem Befund amyloider Degenerationserscheinungen wohl auf einen ausgesprochen chronischen Ver-

lauf des ganzen Krankheitsgeschehens schließen dürfen; weitergehende Schlußfolgerungen müssen aber auch hier unterbleiben.

Kitamura (nach Hart und Mayer) will Epithelmetaplasie besonders in den Bronchien bei Lungentuberkulose beobachtet haben. Probst hat Mitteilungen über die Entwicklung von Lungenkrebsen in tuberkulösen Kavernen (Friedländer, Wolf, Schwalbe, Peronne) zusammengestellt. Auch Brokschmidt berichtet über einen entsprechenden Fall. Fischer-Wasels erklärt die Krebsentstehung damit, daß in Kavernen, in denen das Epithel der Bronchien immer wieder versucht, die Wände zu überkleiden, sich auf dem Boden dieser andauernden und ständig wieder geschädigten Regeneration ein metaplastisches Plattenepithel bildet, aus dem zum Schluß ein verhornendes Plattenepithelkarzinom entsteht. Friedrich teilt die Beobachtung mit, daß in einem Teil der Fälle von Lungenkrebs pleuranahe schiefrige narbige Veränderungen offenbar den Anlaß zur Krebsentwicklung geben. Warum jedoch unter der großen Zahl von Lungennarben, die bei den Leichenöffnungen als Nebenbefund festgestellt werden, nur ein verhältnismäßig kleiner Teil zur Krebsbildung führe, sei unbekannt. Bei 9 Lungenkrebsen glaubt er, den Nachweis für einen Zusammenhang sicher führen zu können und in weiteren 6 Fällen sei der ursächliche Zusammenhang mindestens als wahrscheinlich anzunehmen. Daß es sich tatsächlich um Krebse handelt, die aus Narben hervorgingen, wird durch den vorwiegend zentralen Sitz der Narben innerhalb der Krebswucherungen und die Anthrakose in dem verödeten Narbengewebe als bewiesen angesehen. Für die Krebsentstehung als solche wird dabei eine pathologische Epithelregeneration, in Analogie zu anderen Narbenkrebsen oder dem primären Leberkrebs bei Leberzirrhose, im Bereich der Narben angenommen mit maligner Entartung der Epithelzellen bei allgemeiner Krebsbereitschaft. Dieses Untersuchungsergebnis ist aber für die Frage Lungenkrebs und Tuberkulose deshalb von besonderer Bedeutung, da Friedrich es als sehr wahrscheinlich bezeichnet, „daß beim Narbenkrebs der Lunge die Narben zum mindesten in der Mehrzahl der Fälle tuberkulösen Ursprungs sind", zudem in der Mehrzahl der Fälle zum Teil in den Narben selbst, zum Teil in anderen Lungenteilen Zeichen alter Tuberkulose gefunden wurden. Eine gewisse Ergänzung hiezu stellt die bei Probst erwähnte Hypothese von Wolf dar, wonach der Lungenkrebs im wesentlichen auf Narben der Bronchialwände nach Durchbrüchen anthrakotischer und tuberkulöser Lymphdrüsen entstehe. Noch weiter geht Guszich, wenn er behauptet, der Lungenkrebs entwickle sich im allgemeinen auf tuberkulöser Grundlage; gleichzeitig verweist er darauf, daß nach Perutz die Tuberkulose als hauptsächlicher

krankheitserregender Umstand anzusehen sei. Fleckseder betont ebenfalls den Zusammenhang beider Krankheitszustände; die Tatsache aber, daß man die örtlichen tuberkulösen Veränderungen im Bereich des Bronchialkarzinoms selbst oft nur mehr schwer oder selbst gar nicht mehr anatomisch erkennen kann, erklärt sich seiner Meinung nach zwanglos durch die weitgehende Vernichtung dieser Veränderungen infolge der Krebswucherung. Er sieht ferner die Ursache für das „auffallende Ueberwiegen der Krebse in den Obergeschossen der Lunge gegenüber denen der Unterlappen", was zumindest für mein Material nicht zutrifft, darin, daß fibröse tuberkulöse Veränderungen in Lungenoberlappen und in den zugehörigen Lymphknoten den schließlichen Ausgangspunkt eines sogenannten Bronchialkrebses bilden können. Demgegenüber wird das gleichzeitige Vorhandensein beider Erkrankungen vielfach mehr als Ergebnis des Zufalls ohne ursächlichen Zusammenhang gewertet. Zwar ist nach Walther Fischer der häufige Befund von Tuberkulose und Krebs in der gleichen Lunge für das Tokioer Material charakteristisch; auch wird ein gewisser ursächlicher Zusammenhang angenommen. Aber auch er betont das Ungewöhnliche dieser Beobachtung mit dem Hinweis, daß diese Verhältnisse für Deutschland nicht zutreffen. Da besonders auch in den neueren Arbeiten die Zahlenverhältnisse gegen einen Zusammenhang sprechen, scheint der Stand der Tuberkulosebekämpfung sowie die Dauer ihres Bestehens die unterschiedlichen Angaben sowohl für verschiedene Länder wie auch für die zu verschiedenen Zeiten veröffentlichten Arbeiten wesentlich zu beeinflussen. Wahl fand durch Zusammenstellung von 6 Schrifttumsangaben in insgesamt 168 Fällen 34 mal, d. h. in 20,2%, gleichzeitig Tuberkulose angegeben, während in seinem Material die Tuberkulose nur in 9,8% vertreten war. Kikuth nennt bei 246 Fällen 22 mal Lungentuberkulose. Aber nur in 2 Fällen waren die Tuberkulose und das Karzinom im gleichen Lappen lokalisiert. Breckwold nennt 4 mal eine Tuberkulose unter 47 Fällen, aber nie auf der Seite des Tumors, und Probst erwähnt 4 mal das Zusammentreffen beider Erkrankungen unter 76 Fällen, wobei aber nie beide Veränderungen im gleichen Lappen vorhanden waren. In der Mitteilung von Brokschmidt war bei 4 Lungenkarzinomträgern, die gleichzeitig eine Lungentuberkulose hatten, nur 1 mal der Tumor auf der gleichen Seite wie die Tuberkulose und zwar in einer Kaverne lokalisiert. In den restlichen 3 Fällen hatten beide Prozesse isoliert je eine Lungenseite befallen. Eine Bedeutung der Tuberkulose im Sinne einer präkarzinomatösen Erkrankung wird daher abgelehnt; wohl aber wird auf die Möglichkeit, eine gewisse Krebsdisposition zu schaffen bzw. zu erhöhen, hingewiesen. Cramer fand in

186 Fällen nur 7 mal gleichzeitig eine Tuberkulose angegeben; aber nur in 2 Fällen habe dabei eventuell ein näherer Zusammenhang zwischen Tuberkulose und Karzinom angenommen werden können. Penecke fand unter insgesamt 19 Lungenkrebsfällen nur 2 mal tuberkulöse Veränderungen und zwar in Form „obsoleter Spitzennarben", ohne daß der tuberkulöse Prozeß mit der Krebsbildung in irgend einem Zusammenhang stand.

Im Nürnberger Sektionsgut waren in 9 Fällen neben dem Lungenkarzinom noch tuberkulöse Veränderungen vorhanden. 6 mal waren es nur Spitzenherde, die teils schiefrig induriert oder vernarbt, teils verkreidet, verkalkt oder verkäst waren. Einmal war eine kleinknotige Tuberkulose eines Lappens vorhanden. In 5 Fällen waren die tuberkulösen Veränderungen auf der gleichen Seite wie der Tumor, aber nur 2 mal war mit einiger Wahrscheinlichkeit ein Zusammenhang mit der Krebsbildung anzunehmen. Bei einer vorwiegend exsudativen Tuberkulose in der ganzen linken Lunge mit chronischer Tuberkulose im rechten Oberlappen mit mehreren kleinen Kavernen und einer pflaumengroßen Kaverne im oberen Teil des linken Unterlappens betraf das Karzinom den linken Hauptbronchus und seine Aeste; gleichzeitig aber war noch ein primäres Magenkarzinom vorhanden. In einem anderen Fall mit verkreideten Spitzennarben im linken Oberlappen und fibröser kleinknotiger Tuberkulose der Lungenhiluslymphknoten sowie eines mesenterialen Lymphknotens in der Ileocöcalgegend hatte der Tumor den linken Hauptbronchus betroffen. So wenig somit von einem gegenseitigen Antagonismus beider Erkrankungen gesprochen werden kann, so wenig kann eine allgemeine Bedeutung der Tuberkulose für die Lungenkrebsbildung anerkannt werden. Man wird wohl in einzelnen Fällen wie bei Guszich, Cramer, Katz u. a. einen gewissen Zusammenhang, sei es durch die lokalen Veränderungen, sei es durch Schaffung einer Krebsdisposition, vielleicht unter der Wirkung der tuberkulösen Toxine (Brokschmidt), annehmen können, ohne daraus aber zu einer Verallgemeinerung berechtigt zu sein.

Auch die Lues wurde, besonders von der französischen Schule, mit dem primären Lungenkarzinom in Zusammenhang gebracht. Siegert (nach Katz) will eine Metaplasie des Alveolarepithels beobachtet haben bei Miliartuberkulose, chronischer und syphilitischer Pneumonie. Nach Wolf (bei Probst) kann auch auf Grund syphilitischer Narben ein Karzinom entstehen. Fleckseder hingegen meint, daß nur selten Narben nach luetischen Bronchialgeschwüren als Ausgangspunkt in Frage kämen; weit mehr Bedeutung sei den die Lues so häufig begleitenden Veränderungen an den Arterien und Arteriolen beizumessen. Indem er noch besonders auf die Bedeutung von Hochdruck (in 39%) und

noch mehr von atheromatösen Veränderungen (in 85% der gesamten Fälle ausgesprochen vorhanden) als „Schulbeispiel eines zu Ischämie und Sauerstoffmangel im betroffenen Gebiet führenden Gefäßschadens" hinweist, geht er näher auf die Bedeutung des Sauerstoffmangels für die Krebsbildung ein. Dieser soll sich auf die Zellen des Gewebes verschieden auswirken, „je nachdem sie als normale Zellen früher eine Vollversorgung mit Sauerstoff gewohnt waren oder als versprengte, aus dem Verband gerissene narbig abgeschnürte Zellnester in ihrem Aufbaustoffwechsel schon vor dem Auftreten der Sauerstoffdrosselung mehr auf Spaltung als auf Oxydation angewiesen waren. Die normalen Zellen müssen unter der mangelhaften oder fehlenden Blutversorgung atrophieren oder zugrunde gehen, während die im gleichen Gebiet liegenden, auf Sauerstoffmangel eingestellten Absprengungen nicht nur erhalten bleiben, sondern entsprechend dem nachlassenden Gewebsdruck der Umgebung zu gesteigertem Wachstum gelangen und sich zur Geschwulst entwickeln können." Er verweist bei diesen, wie er sagt, aus der klinischen Beobachtung abgeleiteten Gedankengängen auf die Versuche von Warburg und seiner Mitarbeiter. Ohne auf diese Frage, da den Raum dieser Arbeit weit überschreitend, näher eingehen zu wollen, sei doch auf weitere ergänzende Arbeiten von E. K. Frey, A. Bickel, F. Pentimalli und besonders von C. Fahrig hingewiesen, bei dem sich auch eine ausführliche diesbezügliche Literaturübersicht findet. Fleckseder glaubt jedenfalls einen ätiologischen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen bejahen zu können, da er in 11% seiner Fälle Lues feststellen konnte. Nach Poppert sollen gerade die Bronchuskarzinome viel häufiger mit Lues kombiniert sein als die Karzinome anderer Organe. Ziemssen (nach Breckwoldt) publizierte einen Fall, bei dem sich auf der Basis eines luischen Prozesses der linken Lunge ein Karzinom entwickelt haben soll. Die meisten Untersucher können aber einen solchen Zusammenhang nicht bestätigen (Breckwoldt, Probst, Fischer-Wasels, Cramer).

Auch ich fand in meinem Material keine Stütze für die Annahme eines ätiologischen Zusammenhangs, kann ihn allerdings der kleinen Zahlen wegen auch nicht sicher verneinen; denn nur in 20 Fällen fanden sich in den Krankengeschichten entsprechende Angaben. Hiervon aber war die serologische Reaktion im Blut nur bei 3 Krebsträgern für Lues positiv und in 2 Fällen war das Ergebnis zweifelhaft. Außerdem war noch 2 mal in der Anamnese eine luetische Infektion und deren angeblich erfolgreiche Behandlung festgestellt. Nur in einem seropositiven Fall war gleichzeitig eine Mesaortitis luica im Sektionsprotokoll angegeben. Auch fand ich

keine das altersübliche Maß übersteigenden atheromatösen Veränderungen in den Sektionsbefunden vermerkt.

Eine bis jetzt einmalig beobachtete Ursache für die Lungenkrebsbildung teilt J. Meyer mit. Hier hatten Echinococcusblasen im Lungengewebe auf dieses einen chronischen Reiz ausgeübt; dieser formative Reiz aber wird als eine „auslösende Mitursache" bezeichnet; über die anderen bei der Entstehung des Lungenkarzinoms mitwirkenden Faktoren könne heute mit Sicherheit noch nichts gesagt werden.

Wenn auch die Annahme, daß die genannten und als Ursachen angeschuldigten Faktoren in vielen Fällen zur Krebsbildung führen können, nicht abgelehnt werden kann, so läßt sich doch damit die Zunahme der Lungenkrebse und zudem noch besonders beim männlichen Geschlecht in keiner Weise erklären. Auch der Versuch von Perfiljew, die Unterernährung und Schwächung der Bevölkerung während der Hungerjahre in Sowjetrußland für die Zunahme der Lungenkrebserkrankungen verantwortlich zu machen, muß abgelehnt werden, da ja auch Länder, die nicht durch Krieg und Hungerjahre heimgesucht wurden, von der Zunahme nicht verschont blieben (Lummerich) und die Zunahme auf Grund der jüngsten Beobachtungen noch weiter anhält (Cramer).

Auch der Einfluß traumatischer Einwirkungen ist sehr umstritten. Nach W. Fischer kann man bei der üblichen Rechtsprechung und bei unseren mangelhaften Kriterien die Anerkennung eines einmaligen Traumas als eines verursachenden Faktors zwar nicht unbedingt ablehnen, „wenn schon man kaum in einem einzigen Fall auch nirgends einen schlüssigen Beweis dafür wird erbringen können". Ganz allgemein zur Frage Trauma und Geschwulst nimmt Schörcher Stellung. Gegen einen Zusammenhang spricht nach ihm z. B. die Tatsache, daß im Tierversuch die Erzeugung einer bösartigen Geschwulst durch ein einmaliges Trauma nicht gelingt. Auch sei trotz der Millionen von Verletzungen aller Grade im Weltkrieg die Häufigkeit der Geschwülste keine größere geworden. Und zudem seien gerade die Körperteile, Finger, Hände, Schienbeingegend, welche besonders oft von Verletzungen betroffen werden, besonders selten Sitz von bösartigen Geschwülsten. „Beim Bestehen einer Geschwulst nach einmaligem Trauma wird man sich allein nur in sehr seltenen und ganz besonders gelagerten Fällen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit für einen Unfallszusammenhang aussprechen können." Für das Lungenkarzinom sei auf die von W. Fischer bzw. Probst zusammengestellten Fälle, die mehr oder weniger einen ätiologisch allerdings fraglichen Zusammenhang zeigen, hingewiesen. Auch Cramer nennt 2 Fälle

nach Rippenfraktur bzw. Kontusion durch einen auf den Rücken fallenden Hammer; nach dem Ergebnis einer gutachtlichen Beurteilung im 2. Fall wird ein Kausalzusammenhang mit dem Trauma abgelehnt. Schoen und Naumann berichten von einem 57jährigen Bäckermeister, bei dem eine Brustquetschung zu Schmerzen und Bluthusten führten, die bestehen blieben. Nach 1 Jahr wurde ein Bronchialkrebs festgestellt, aber ebenfalls nicht als Unfallfolge aufgefaßt. Auch Pilgerstorfer will sich in dem von ihm mitgeteilten Fall auf einen Zusammenhang des Traumas mit der Geschwulstbildung in keiner Weise festlegen. Es war hier 9 Jahre nach einem rechtsseitigen Rippenbruch mit anschließender Rippenfellentzündung mit Erguß rechts zur Entwicklung eines etwa 1 cm innerhalb der Pleuraschwarte gelegenen kirschgroßen Geschwulstknotens im Spitzenbereich des rechten Oberlappens gekommen, wobei die Frakturstellen jenen Partien des Lungengewebes entsprachen, in welchen sich der erwähnte Bronchialtumor befand. Zwei Fälle führt ferner Schulze an. In einem Fall war dem Lungenkrebs 20 Jahre vorher ein mehrfacher Rippenbruch auf der Tumorseite durch Sturz vorausgegangen. Seit dieser Zeit habe der Kranke öfters unter Husten gelitten. Im 2. Fall aber ging das Trauma nur 8 Tage dem Tod an Lungenkarzinom voraus, so daß hier nur eine Verschlimmerung des Leidens angenommen werden kann. Nur im ersten Fall hält der Untersucher die Möglichkeit für gegeben, „daß das damalige Trauma den ersten Anreiz zu einer chronischen Regeneration gab". Im Gegensatz zu diesen, die Lungen meist nicht direkt betreffenden äußeren Einwirkungen, obwohl natürlich Pleura- und Parenchymeinrisse wie im 2. Fall von Schulze vorkommen können, führen z. B. Schußverletzungen zu einer direkten Lungenschädigung. Eine Krebsentstehung auf dem Boden der dadurch entstandenen Narben erscheint, wenn schon die Möglichkeit der Karzinomentstehung auf Narben bejaht wird, zumindest wahrscheinlicher als bei den erstgenannten, vorwiegend indirekten Einwirkungen. Auch sind entzündliche Erkrankungen als unmittelbare Folge des Traumas im 2. Fall wohl nie auszuschließen. Im Hinblick auf das bereits oben über Pneumonien usw. in ihrer Beziehung zur Tumorbildung Gesagte wird man daher in Einzelfällen das Trauma als eigentliche Ursache für eine Lungenkrebsbildung nicht restlos ausschließen können. Fleckseder z. B. beobachtete einen Fall, wo auf der Seite des späteren Bronchialkarzinoms ein Lungenschuß im Weltkrieg vorausgegangen war. Noch wahrscheinlicher wird der Zusammenhang in einem Fall meines Materials.

Der 50jährige Patient, von Beruf Straßenaufseher, kam in schwerkrankem Zustand zur Krankenhausaufnahme und verstarb nach 3 Tagen. Aus den Angaben der Angehörigen geht hervor, daß er im Feld 1915/16

einen Lungenschuß erhalten hatte und dann mit 100% Kriegsdienstbeschädigung aus dem Heer entlassen worden sei. Nach dem Kriege sei er nun dauernd krank gewesen, habe öfters Lungenentzündungen durchgemacht, zuletzt mit Rippenfellentzündung vor 4 Jahren. Seit einer starken Lungenblutung vor $^1/_4$ Jahr sei er dauernd bettlägerig gewesen.

Die Sektion ergab auszugsweise ein überfaustgroßes Karzinom des linken Lungenunterlappens, ausgehend vom linken Stammbronchus 3 cm unterhalb der Bifurkation. Ausläufer des Karzinoms im oberen Teil des linken Unterlappens und 2 weitere in den untersten Abschnitten des Unterlappens. Komprimierung des Oesophagus und Vorbuchtung in den oberen Teil des Herzbeutels im linken Vorhof durch das Karzinom. Bronchiektasen in den untersten Abschnitten des linken Unterlappens und im ganzen rechten Unterlappen. Multiple Lungengangränherde im linken Unterlappen. Metastasen in der Leber und in den Lungenhiluslymphknoten. Ausgedehnte Pleuraverwachsungen beiderseits, Lungenödem, schlaffes dilatiertes Herz, 150 ccm seröser Erguß im Herzbeutel. Vier strahlige Narben am Rücken. Zum Teil verkalkte schwartige Verdickung der Pleura im Bereich der Ansatzstelle der rechten 6. bis 10. Rippe unmittelbar neben der Wirbelsäule. Strahlige Narbe auf der Milzvorderfläche.

Histologisch war ein sehr kleinzelliges Rundzellkarzinom festgestellt.

Man wird nicht fehlgehen, wenn man die mehrfachen Pneumonien als Ausdruck eines chronischen Reizzustandes im Anschluß an die einmalige Verletzung auffaßt, diese somit als eigentliche Ursache der Lungenkrebsbildung ansieht und dem Beruf höchstens einen begünstigenden Einfluß, sei es durch Staub oder durch Witterungseinflüsse, zuschreibt.

Man hat weiterhin immer wieder versucht, Zusammenhänge zwischen Beruf und Lungenkrebs aufzudecken. Der Wert solcher Untersuchungen erscheint sehr fraglich, da der Anteil an Lungenkrebsen für die einzelnen Berufsgruppen, auf sämtliche von der jeweiligen Gruppe sezierten bzw. zur Krankenhausaufnahme gelangten Fälle bezogen, vorher ermittelt werden müßte, um ein unverfälschtes Bild zu vermitteln. Noch viel schwerwiegender ist die Tatsache, daß die üblichen Berufsangaben keinen Einblick in die Arbeitsverhältnisse gewähren und daher auch nicht als Gradmesser für die Exposition äußeren Schädlichkeiten gegenüber gelten können. Es ist daher kaum möglich, auf Grund einer solchen Uebersicht Zusammenhänge feststellen zu wollen. Ich habe zwar die 90 Fälle entsprechend der Berufsgruppeneinteilung der Bayerischen Krebsstatistiken geordnet, kann aber darin, daß über $^1/_3$ der Fälle Arbeiter und Handwerker waren, mit Rücksicht auf den zweifellos sehr hohen Anteil dieser Berufe unter den sämtlichen Krankenhauskranken keine besondere Bevorzugung dieser Berufe erblicken. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Cramer, Schoen und Naumann, Ferenczy und Matolcsy, Vaandrager. Penecke sieht in dem Vorhandensein von 3 Eisen-

bahnern, 1 Kohlenhändler und 1 Bergmann in seinem Material einen Hinweis auf chronische Schädigung durch Kohlenstaub. In entsprechender Weise müßte ich von meinen Fällen 2 Kohlenhändler und einen Reichbahnarbeiter sowie im Hinblick auf Schädigungen durch Motorengase bzw. Tabakrauch 2 Kraftwagenführer und 3 im Gastwirtschaftsgewerbe Beschäftigte nennen. Doch wird wird man daraus allein nicht von einem sicheren ätiologischen Einfluß von Berufsschädlichkeiten sprechen können, obwohl eine gewisse begünstigende Wirkung nicht abgelehnt werden kann.

Als typischer Berufskrebs muß der Schneeberger Lungenkrebs bezeichnet werden, der bereits vielfach untersucht wurde. Ohne hierauf näher einzugehen, möchte ich doch besonders auf die diesbezügliche experimentelle Arbeit von Döhnert hinweisen, der dem Radiumgehalt der Schneeberger Gruben, sei es vorwiegend der Luft (wahrscheinlich!), des Wassers oder des Gesteins, eine ausschlaggebende Bedeutung als „cancerogenes Agens" beimißt, allerdings zum exakten wissenschaftlichen Beweis noch weitere Untersuchungen für notwendig hält, und mit der Erblichkeit des Berufes die Tumorhäufigkeit unter den Bergarbeitern zu erklären versucht.

Weitere Beispiele für überwiegend berufsbedingte Lungenkarzinome finden sich bei Asbest- und Chromat- sowie Generatorgasarbeitern.

Gloyne berichtete 1935 über 2 Plattenzellenkrebse der Lunge bei Asbestose. Die Tumoren lagen in einem Teil der Lunge, wo die Asbestose weit vorgeschritten war. Die kleinen Krebsherde nahmen anscheinend von der Wand eines kleinen Bronchus ihren Ausgang und dehnten sich der Lichtung des Bronchus entlang aus. Nach Egbert und Geiger (1936) ist es nicht unwahrscheinlich, daß in dem von ihnen beschriebenen Fall die Reizwirkung der eingeatmeten Asbestpartikel, die im Laufe der Jahre eine Dyspnö und feine diffuse Fibrose mit Asbestkörpern im Auswurf verursachte, eine wesentliche Rolle in der Entstehung des Lungenkrebses gespielt hat.

Nordmann fügt zu den obigen Mitteilungen noch die von Lynch und Smith hinzu, um anschließend über zwei eigene Beobachtungen zu berichten. In der Zusammenfassung seiner Ergebnisse stellt er fest, daß die dem langjährigen Reiz der Asbestnadeln ausgesetzten Lungen morphologisch die Anzeichen eines diffus verbreiteten Wachstumsreizes in Gestalt einer diffusen Fibrose, desquamierter Alveolarepithelien und Fremdkörperriesenzellen um die Asbestosiskörperchen erkennen lassen und bezeichnet diesen Umbau des Lungengewebes pathogenetisch als eine wohlbekannte Grundlage für die Krebse. Hornig, der einen der von Nord-

mann beobachteten Fälle eingehend vom klinischen Standpunkt beschrieb, verweist auf Begers Untersuchungen, wonach im Gegensatz zu den anderen Silikose erzeugenden, kieselsäurehaltigen Mineralien bei der Berührung der Asbestnadeln mit den Körpersäften ganz besondere und äußerst intensive chemische Umsetzungen zustande kommen, die schließlich zur Bildung der Asbestosekörperchen führen. Noch 10 Jahre nach der Aufgabe der Beschäftigung im Asbestbetrieb sei die erhebliche Intensität der chemischen Vorgänge festzustellen, wodurch die bei sonstigen Staublungenkrankheiten wirksame Abwehr des Organismus in Gestalt der knötchenförmigen bindegewebigen Einkapselung anscheinend verhindert wird. Als Folge dieses vergeblichen Abwehrkampfes kann daher an den bei sonstigen Lungenkarzinomen beobachteten Prädilektionsstellen durch allgemeine Disposition oder infolge depotartiger Asbestablagerungen ein Neoplasma entstehen. Nordmann stellt abschließend fest: „... in Verbindung mit der älteren Beobachtung erhalte ich die Gewißheit, daß wir tatsächlich einen Berufskrebs der Asbestarbeiter vor uns haben".

Ueber den Lungenkrebs bei Chromatarbeitern wird eingehend von Alwens, Bauke und Jonas berichtet. Auffallenderweise scheinen die älteren, heute geschlossenen Fabriken einen wesentlich höheren Prozentsatz bronchogener Krebse aufzuweisen als die modernen Chromatfabriken. Ganz generell beobachteten die genannten Untersucher eine ausgesprochene Neigung der Chromatarbeiter zu teils leichteren, teils schweren Erkrankungen der oberen und auch tieferen Luftwege, die besonders bei systematischen Reihenuntersuchungen in einer eindeutigen Disposition der Chromatarbeiter zu chronisch-bronchitischen, rezidivierenden bronchopneumonischen und auch pneumonischen Prozessen zum Ausdruck gekommen sei. Es wird der örtlichen Reizwirkung in Gestalt der langdauernden Chromatstaubinhalation nicht eine allein ausschlaggebende Rolle zuerkannt, sondern auch die allgemeine Wirkung des chemischen Agens nicht minder in Betracht gezogen. Erst dann erscheint es verständlich, daß die unter dem lokal reizenden Einfluß des Chromatstaubes immer wieder entstehenden entzündlichen Veränderungen in den Luftwegen zu Epithelmetaplasie und zur Bildung von Plattenepithel führen. Nach Pfeil müßten als Ursache besondere Betriebsverhältnisse oder Besonderheiten der Produkte oder Zwischenprodukte als ausschlaggebende Faktoren in Erwägung gezogen werden, da Reihenuntersuchungen bzw. Nachforschungen in anderen Chromatbetrieben der chemischen Großindustrie negativ ausfielen.

Ein ähnlicher Zusammenhang scheint auch für den Staub von Nickelerzen zu bestehen. In England wurde bei Her-

stellung von Nickelkarbonyl nach 10—12jähriger Tätigkeit in 14 Fällen Krebs der Lungen und in 16 Fällen Krebs der Nasennebenhöhlen beobachtet. Allerdings ist die eigentliche Entstehungsursache noch ungeklärt, zudem Radioaktivität nicht in Frage kommt (Koelsch).

Auch die Inhalation von Bleistaub soll nach Müller einen fördernden Einfluß auf die Entstehung des primären Lungenkarzinoms ausüben.

Ueber Lungenkrebse bei Generatorgasarbeitern in Japan wird von Kuroda und Kawahata berichtet, während bei anderen Berufsarbeitern wie Teer-, Pech-, Koks-, Puddelofen-, Hochofen-, Stahlgießereiarbeitern in den Stahlwerken von Jahata diese Erkrankung äußerst selten gefunden wird. Das Generatorgas enthält viele zum Teil giftige Bestandteile: 35% CO_2, 28,2% CO, 11,8% H, 4,2% CH_4, 0,3% O, 52% N, 0,7% Teergas. Das letztere enthält wiederum sehr verschiedene Substanzen: 24,56% Kreosotöl, 0,51% Phenol, 0,67% Kresol, 4,65% Naphthalin, 2,0% Anthracen, 62,67% Pechöl und 5,74% Wasser. Diesen Abgasen, der Hitze und dem Staub sind die auf dem Ofen stehenden Arbeiter immer ausgesetzt; besonders aber beim Puddeln der Kohle im Ofen und beim Einschütten der Kohle aus dem Trichter in den Ofen strömt mit der Flamme reichlich tief bräunlich gefärbtes Gas aus dem Ofen. Die Untersucher sehen nun die Ursache des Lungenkarzinoms in der Pechsubstanz der Kohle, glauben aber zusammenfassend, daß als veranlassendes Moment einerseits auch andere reizbare Gase, Hitze und Gewerbestäubchen, andererseits aber hereditäre Belastung des Individuums, früh abgelaufene Respirationskrankheiten oder Trauma der Brust zu berücksichtigen sind.

Dieser Auffassung wird man umsomehr beipflichten, als Beobachtungen über Schädigungen durch Reizgase bei Lungenkarzinom kaum bekannt sind und, soweit solche Mitteilungen überhaupt vorliegen, zumindest der Zusammenhang mit der Lungenkrebsbildung in Frage gestellt wird. Manche Kampfgase erzeugen zwar schwerste Bronchitiden, bei deren Heilung Lungenkrebs entstehen kann, wenn der Verletzte überhaupt am Leben bleibt, stellt Stahr fest und glaubt ein Lungenkarzinom bei einem 35jährigen Mann mit einer im Krieg durchgemachten Gasvergiftung in Zusammenhang bringen zu können. Nach unseren bisherigen Kenntnissen kommen aber nach Fischer-Wasels nur in ganz vereinzelten Fällen Kampfgasvergiftungen als lokale Ursache eines primären Lungenkrebses in Frage und er verweist dabei auf ein von ihm beobachtetes Karzinom der Epiglottis nach Kampfgasvergiftung. W. Fischer betont als Ergebnis seiner zusammen-

fassenden Arbeit, daß in dem bis jetzt vorliegenden Material bei Fällen von Lungenkrebs eine Kampfgasschädigung nur äußerst selten anamnestisch zur Erwähnung kommt und betont, daß Kampfgas, wenn überhaupt, nur eine ganz gelegentliche Ursache des Lungenkrebses sein kann. Besonders eingehend befaßt sich Koelsch unter Berücksichtigung der Weltliteratur mit der ätiologischen Bedeutung reizender Gase. Indem er besonders die chronische Reizgasschädigung in den Vordergrund stellt, kommt er zu folgendem, der generellen Bedeutung wegen hier wörtlich wiedergegebenem Ergebnis: „Im allgemeinen kann gesagt werden, daß die internationalen Beobachtungen es doch als recht fraglich erscheinen lassen, ob engere ursächliche Beziehungen zwischen Reizgaseinatmung und Bronchial- bzw. Lungen-Ca bestehen. Im Hinblick auf die Riesenzahlen der Gasvergiftungen des Weltkrieges sprechen diese Beobachtungen doch nicht für sehr enge ursächliche Zusammenhänge, zumal im Hinblick auf die jetzt ziemlich lange Zeitpause."

Unter den Fällen, für die sich anamnestische Angaben ermitteln ließen, fand sich 1 mal Gasvergiftung während des Krieges angegeben. Außerdem aber waren beim gleichen Krebsträger noch Krebsbelastung mütterlicherseits, eine schwere Lungen- und Rippenfellentzündung vor 37 Jahren sowie eine seit Jahren im Herbst auftretende Bronchitis genannt; ferner aber waren die serologischen Reaktionen im Blut auf Lues positiv und im Sektionsbefund fand sich eine Mesaortitis luetica erwähnt. Makroskopisch handelte es sich um ein stenosierendes Karzinom des Hauptbronchus der rechten Lunge mit ausgedehnter karzinomatöser Durchwachsung der ganzen rechten Lunge; dabei bestand eitrige Bronchitis und periphere Bronchiektasenbildung. Die histologische Untersuchung ergab ein vorwiegend kleinzelliges zellreiches Karzinom mit stellenweiser Andeutung von Hornperlenbildung. Zweifellos wäre es verfehlt, in diesem Fall nur der Gaseinwirkung ursächliche Bedeutung beimessen zu wollen, vielmehr scheint allein das Zusammenwirken aller genannten Faktoren für die Lungenkrebsbildung verantwortlich zu sein.

Gegenüber den oben genannten, geradezu spezifischen Staubschädigungen, deren Bedeutung für die Krebsbildung immerhin wahrscheinlich ist, ist für andere Staubarten ein solcher Zusammenhang ziemlich umstritten und wird in vielen Arbeiten sogar abgelehnt.

Nach Stahr müssen allerdings die Pneumokoniosen, die schließlich in den Bronchien und deren Umgebung zu „Verhaltungen, Narben, Verengerungen und Ausweitungen, zu Pigmentdurchbrüchen usw. führen", zu den prädisponierenden Vorkrankheiten

gerechnet werden. „Gerade die verschiedenartigsten Staubteilchen sind es ja aber, die jene fortdauernde mechanische oder chemische Schädigung der Luftwege bewirken und deren Analyse noch nicht weiter in Angriff genommen wurde." Er hält daher vergleichende Untersuchungen für notwendig, um die Natur der geeigneten Reize besser kennen zu lernen. Egbert und Geiger betonen, daß außer der Asbestose andere Formen von Pneumonokoniosen, besonders Silikose, mit Lungenkrebs nicht selten zur Beobachtung kommen; während in dieser Hinsicht besonders auf die Schneeberger Gruben verwiesen wird, sieht Döhnert im Gesteinsstaub für die Entstehung des Schneeberger Lungenkrebses nur ein begünstigendes Moment. Eine spezifische krebserregende Wirkung beim Krebs von Schneeberg und vom Erzgebirge nimmt auch Thys an, da im Gegensatz hiezu Arbeiter in den Eisen-, Kieselerde- und Steinkohlengruben nicht häufig an Lungenkarzinom erkranken. Böhme habe nach der Mitteilung von Hornig auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin 1936 in einem zusammenfassenden Vortrag über die Staubkrankheiten der Lunge darauf hingewiesen, daß eine Silikose nicht die Entstehung eines Karzinoms begünstige. Auch nach Koelsch kann die Staubinhalation allein nicht ursächlich anerkannt werden. „Im Gegenteil beweisen z. B. die umfangreichen Beobachtungen aus dem südafrikanischen Bergbau, dem klassischen Gebiet der Staubkrankheiten, daß zwischen Staubreizung und Lungenkarzinom keine engeren Beziehungen bestehen dürften." Vorwald und Karr nehmen auf Grund von über 70 000 Röntgenuntersuchungen des Saranac-Laboratoriums unter Hinzuziehung von Schrifttumsangaben und von beinahe 4000 Sektionsbefunden zur Frage der Häufigkeit des Lungenkarzinoms bei der Staublungenkrankheit Stellung. Uebereinstimmend ergab sich, daß die Häufigkeit des Lungenkarzinoms bei Staublungenkrankheit keineswegs die Häufigkeit des Lungenkrebses in der allgemeinen Bevölkerung überschreitet. Eine Bedeutung der Staublungenerkrankung für die Entstehung von Lungenkrebs wird daher abschließend abgelehnt. Andererseits weist Klotz auf ein vermehrtes Vorkommen von Lungenkrebs bei Silikose hin. Fünfzig Obduktionsfällen von Staublungen mit insgesamt 9 Krebsen (18%), darunter 4 Lungenkarzinome (8%), stellt er vergleichsweise 4500 Obduktionsfälle mit 808 Karzinomen (17,7%), darunter 53 Lungenkrebse (1,2%) gegenüber. Die Fibrose sei im 1. Fall schwer, im 2. mäßig, in den beiden übrigen gering gewesen; im 2. Fall habe aber gleichzeitig eine Tuberkulose bestanden. Als mögliche Ursache der Krebsentstehung bei Silikose wird der Quarzstaub selbst angesprochen. Ich halte es demgegenüber doch für gewagt, aus solch kleinen Zahlen verallgemeinernde Schlüsse

zu ziehen. Nach Fischer-Wasels jedenfalls spielen die gewöhnlichen Pneumokoniosen, insbesondere die Anthrakose, keine nachweisbare Rolle. Guszich schreibt zwar, das anthrakotische Pigment könne das Epithel reizen und verweist bezüglich der Beobachtung krebsiger Wucherungen in manchen Fällen nach Perforation in den Bronchus auf Hoeslin. Seelig und Benignus untersuchten den Einfluß des aus Kohlenrauch abgelagerten Rußes auf die Entwicklung von Lungentumoren an 100 weißen, 3 Monate alten Mäusen von einem angeblich tumorresistenten Stamm. Die Rußmäuse zeigten eine ausgesprochene Tendenz zu hyperplastischer Epithelwucherung der Bronchialschleimhaut. Histologisch fanden sich bei Serienschnitten in 8% der Rußmäuse Adenokarzinome der Lunge gegenüber 2% bei den Kontrolltieren. Da nun statistische Untersuchungen in sämtlichen Staaten der U.S.A., getrennt nach Stadt- und Landbezirken, ergaben, daß Lungenkrebs in den ersteren absolut und prozentual 1930—34 2—3 mal so häufig auftrat, wird dies in Analogie mit den Tierexperimenten als eine vermutliche Rauch- und Rußwirkung gedeutet. Cramer wiederum fand keinen auffallenden Zusammenhang zwischen Pneumokoniose und Bronchialkarzinom, da das Vorkommen einer Anthrachalikosis oder Chalikosis gar nicht und das Vorhandensein einer besonders starken Anthrakose nur in ganz wenigen Fällen in den Sektionsprotokollen angegeben war. Auch ergab sich aus der Berufsgruppenaufstellung kein Anhalt für das besondere Befallensein von Angehörigen irgend eines staubreichen Gewerbes. Auch ich kann weder aus der Berufsübersicht noch auf Grund der Sektionsbefunde Anhaltspunkte für einen wesentlichen Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen finden.

Eine gewisse Sonderstellung wurde bei der ganzen Frage dem Straßenstaub eingeräumt, da er infolge des anwachsenden modernen Verkehrs stark zugenommen hat und dann im Bereich von geteerten oder Asphaltstraßen Teerpartikelchen enthalten soll. Der Einfluß des Teers als krebserzeugender Faktor ist aber unbestritten. Gleichzeitig wird den Abgasen der Kraftfahrzeuge, da verwandt mit dem Teer (Heilmann), ein krebserzeugender Einfluß beigemessen und das Anwachsen des Kraftverkehrs somit als für die Zunahme des primären Lungenkrebses verantwortlich angesehen. Matz betont die Möglichkeit, daß bei der hauptsächlich durch chronische Krankheiten des Respirationstraktus bedingten Zunahme des primären Bronchuskrebses auch die vermehrte Einatmung von Teerstaub eine Rolle spielt. Campbell, nach dessen Beobachtung der Staub überhaupt die Häufigkeit des Lungenkrebses steigert, sieht die Bedeutung der Kraftfahrzeuge darin, daß sie dauernd den feinen Straßenstaub aufwirbeln, so daß er eingeatmet wird.

Bei Mäusen wirkte Teerbeimischung zum Staub noch besonders fördernd auf die Entstehung der Lungenkrebse. Abgase und sonstige Verbrennungsprodukte scheinen aber unter gewöhnlichen Umständen keinen Einfluß auf die Häufigkeit der Lungengeschwülste zu haben. Wahl weist darauf hin, daß die Großstadtluft ungeheuer viel schädliches Material: Staub, Gas, Ruß usw. enthält, das mit dem stetig wachsenden Verkehr immer mehr zunimmt. Er möchte daher zwischen diesen reizauslösenden Faktoren und der Zunahme des Lungenkrebses einen gewissen Zusammenhang erblicken. Die Theorie der krebserregenden Wirkung des mit Teer vermengten Staubes ist nach Thys im Hinblick auf die Zunahme der Asphaltstraßen zwar verführerisch, würde aber schwer mit der Seltenheit des Bronchialkrebses bei Frauen in Einklang zu bringen sein. Auch Roussy und Oberling treten der Annahme, daß der Staub der Teerstraßen für das vermehrte Auftreten der menschlichen Lungenkrebse verantwortlich zu machen sei, entgegen. Abgesehen davon, daß Tierexperimente nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können, da die Maus für den Teerkrebs wahrscheinlich viel empfänglicher ist als der Mensch, sehen sie den hauptsächlichsten Gegengrund unter anderem darin, daß der Lungenkrebs bei der Land- und Stadtbevölkerung gleich häufig ist. Gegen eine Bedeutung des Straßenstaubes und einer eventuellen Teerbeimengung wie auch der Abgase wendet sich Probst. Da er den „seltenen Nebenbefund von Pneumokoniose bei Lungenkarzinom" in keinem Fall erheben konnte und in seinem Material dem Straßenstaub besonders ausgesetzte Berufe keineswegs bevorzugt erscheinen, will er dem Straßenstaub in ursächlicher Beziehung keine bedeutende Rolle beimessen. Auch konnte er keine Zusammenhänge zwischen der seit 1920 stärker einsetzenden bzw. beginnenden Straßenteerung in Stadt und Kanton Zürich und dem schon seit 1910 beobachteten Häufigerwerden des Lungenkarzinoms feststellen. In entsprechender Weise ließen sich, wie Hugouneng mitteilt, bei Arbeitern der Teerindustrie und solchen, die beruflich besonders der Einatmung von teerhaltigem Staub ausgesetzt waren, keine vermehrten Lungenkarzinomfälle nachweisen. Er kommt zu dem Schluß, daß nach allem die Ergebnisse der Mäuseversuche nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen seien, da der Mensch gegenüber der krebserzeugenden Wirkung des Teers resistenter zu sein scheine.

Man wird diesen Hinweis bei der Frage der ätiologischen Bedeutung von Kraftfahrzeugabgasen berücksichtigen müssen, da diesbezügliche Untersuchungen nur als Tierexperimente

auszuführen sind. Deren Ergebnisse werden daher nur mit Vorsicht auf den Menschen zu übertragen sein.

Bei Campbell waren die Mäuse in 5 Tagen jeder Woche 7 Stunden lang vom Alter von 3 Monaten bis zu ihrem Tode nach 2 Jahren in einer Versuchsreihe den Gasen eines gewöhnlichen Betriebsstoffes (Petrol) ausgesetzt, wobei der Gasgehalt in der Kammer anfangs 0,01%, später bis 0,08% CO betrug; es konnte dabei keine sichtbare Beeinflussung hinsichtlich Lungentumorerzeugung gegenüber den Kontrolltieren festgestellt werden. In einer 2. Versuchsreihe war bei geringerer Gaskonzentration Bleitetraäthyl 1 : 1800 beigemischt. Der geringe Anstieg der Zahl der Lungentumoren während der beiden letzten Monate des Versuches ist jedoch nicht groß genug, um überzeugend zu wirken. Gerade dieser Versuch aber scheint mir nachprüfenswert, da seit Monaten im südlichen Deutschland vorwiegend verbleiter Kraftstoff für motorische Zwecke zur Verfügung steht, was in Großstädten mit stärkerer Verkehrsdichte nicht unbedenklich erscheint. Nach M. Schmidtmann üben die Abgase des Benzinmotors auch bei jahrelangen Versuchen keine Reizwirkung auf das Bronchialepithel aus. Die Einatmung der Abgase von Oelmotoren (Diesel) führte dagegen zu stärkerer Staubablagerung mit Schwielenbildung in den Lungen, zu Verödung kleiner Bronchialäste, zur Emphysem- und Atelektasebildung. Ein infiltrierendes Epithelwachstum ließ sich während der noch verhältnismäßig kurzen Beobachtungszeit nicht feststellen. Doch sind die nach kurzer Zeit zur Beobachtung kommenden Lungenveränderungen so erheblich, daß die Einatmung dieses Abgases nicht für belanglos angesehen werden kann. In weiteren Untersuchungen am Dieselmotor befaßt sie sich mit chronischen Abgasschäden. In Kaninchenversuchen wurde festgestellt, daß der im Abgas enthaltene Ruß bis tief in die Lungen hinein gelangt. Man findet dort später vorwiegend interstitielle knotenförmig zusammenstehende Staubzellenhäufchen. Sie liegen in einem derben Bindegewebe, das aber nirgends geschwulstmäßigen Charakter hat. Diese besondere Wirkung des Staubes sei bedingt durch die Beimengung kleiner Oelmengen. Interessant sind nun die von Probst mitgeteilten Untersuchungen von Prof. Schläpfer, Direktor der Prüfanstalt für Brennstoffe an der Eidgen. Technischen Hochschule, über Auspuffprodukte der Vergasermotoren. Als wichtig ist daraus hervorzuheben, daß, soweit sich dies heute sagen lasse, hochsiedende aromatische Verbindungen, wie sie in Steinkohlenteeren, die bei hoher Temperatur gewonnen werden, enthalten sind, in Verbrennungsmotoren nicht entstehen. „Daraus kann der Schluß gezogen werden, daß die Auspuffgase dieser Motoren auch keine Verbindungen enthalten, die mit den Teerbestandteilen ver-

wandt sind, mit denen im Tierexperiment Krebs erzeugt wird." Leider beschränken sich diese Untersuchungen auf Vergasermotoren. Es wird zwar in der Arbeit von Probst darauf hingewiesen, daß Teere, die man aus erdölartigen Produkten bei der Zersetzungsdestillation erhält, erst aromatischen Charakter aufweisen, wenn die Zersetzungstemperaturen sehr hoch werden (900 ° und darüber) und daß derartig hohe Temperaturen an den Wandungen der Zylinder von Verbrennungsmotoren jedenfalls nicht häufig auftreten. Ob sich aber daraus eine Gültigkeit des genannten Ergebnisses für Vergasermaschinen auch auf Gasölmotoren ableiten läßt, scheint immerhin fraglich und müßte durch ergänzende Untersuchungen geklärt werden. Besonders wichtig erscheint hier die Arbeit von Kling, Samssanow und Heros. Sie fanden bei ihren Untersuchungen über die chemischen Ursachen des Lungenkrebses, daß entgegen der allgemein herrschenden Auffassung als ätiologische Faktoren nicht in erster Linie die hoch siedenden Teerderivate in Frage kommen, sondern daß gerade die niedrig siedenden Oele, die bei der Fraktionierung des Teers bei 190 ° bis 210 ° entstehen, regelmäßig eine wichtige ursächliche Rolle bei der Entstehung dieser Krebse spielen. Dementsprechend halten sie auch das Arbeiten mit diesen Oelen in industriellen Betrieben für außerordentlich gefährlich, obwohl ihre Wirkung mitunter erst nach äußerst langer Zeit in Erscheinung tritt, da die nach und nach wirkenden Einzeldosen dieser Teeröle nur sehr gering sind. Da zudem von den hinreichend lang am Leben gebliebenen Mäusen 56,5% Lungenkrebs bekommen hätten, könne die karzinogene Wirksamkeit dieser niedrig siedenden Teeröle als recht erheblich bezeichnet werden.

Während somit die Schädigungen des modernen Verkehrs trotz dessen Zunahme keinen offenkundigen Zusammenhang mit dem Häufigerwerden des Lungenkrebses erkennen lassen, scheint die Bevorzugung des Mannes ziemlich zwanglos erklärbar, wenn man die Auswirkungen des vorwiegend auf das männliche Geschlecht beschränkten übermäßigen Tabakrauchers berücksichtigt.

Nach Thys ist die Bedeutung des Tabakrauches für die Zunahme des Bronchialkrebses deshalb besonders wahrscheinlich, da es sich dabei um eine trockene Destillation von Zellulose handelt, welche ziemlich große Mengen Teer ergibt. Gegenüber dem Tabak der Pfeife und Zigarre, der einen scharfen, bei der Einatmung zum Husten reizenden Rauch ergibt, reizt der Rauch der seit dem Kriege bei der ganzen Bevölkerung in Aufnahme gekommenen Zigarette wenig und wird daher meistens eingeatmet. Die Einatmung des Teers ist aber umso gefährlicher, als der sehr heiße

Rauch der Zigaretten sich viel weniger abkühlt als der von Zigarre und Pfeife. Außerdem aber erhalten die hohen Temperaturen den Teer in flüchtigem Zustand. Eine Bestätigung für die Bedeutung des Tabakrauchens sieht er in der Tatsache, daß alle von ihm beobachteten Lungenkrebse bei stärkeren Rauchern und besonders Zigarettenrauchern entstanden waren.

Hier wie bei den Abgasen wird somit dem Teer der hauptsächlichste Einfluß zugeschrieben; auf die Tatsache nun, daß auch die übrigen z. B. im Tabakrauch enthaltenen Stoffe nicht belanglos sind, weist Boehnke hin, indem er neben dem Tabakteer auch dem Kohlenoxyd und dem Nikotin eine ursächliche Bedeutung für die Erzeugung des Tabakkrebses zuspricht. Da Tabakrauch bis 10% CO enthalte, sei eine Mitbeteiligung dieses Stoffes in Anbetracht seiner die Atmung erschwerenden Wirkung nicht ausgeschlossen. Das Nikotin wirke lähmend auf das gesamte vegetative Nervensystem und damit auch auf die innere Sekretion; da aber bei der Krebsentstehung hormonale Störungen eine gewisse Rolle spielen, wird auch dem Nikotin eine gewisse Bedeutung bei der Krebsentstehung zugeschrieben. Die Möglichkeit, schädigend zu wirken, wird dabei umso größer sein, je tiefer die Verbrennungsprodukte in die Lunge gelangen können. Besonders gilt dies vom Inhalieren des Tabakrauches. Mit der ununterbrochenen Zunahme des Verbrauches von Zigaretten hat aber auch die Unsitte des Inhalierens mehr und mehr zugenommen, da diese Rauchart fast nur dem Zigarettenraucher eigen ist (Lickint). Der gleiche Untersucher betont ferner die dadurch bedingte zunehmende Rauchschädigung der Atemwege und vor allem die wesentlich gesteigerte Resorption von Nikotin. Je nach den sonstigen Vorbedingungen (Nikotin- und Feuchtigkeitsgehalt des Tabaks, Rauchgeschwindigkeit usw.) würden durchschnittlich beim Mundrauchen etwa 1-3 mg, beim Lungenrauchen aber mindestens 4—5 mg Nikotin pro Gramm verrauchten Tabaks vom Körper tatsächlich aufgenommen werden können. Pharmakologisch spiele nicht nur die erhöhte Resorptionsmenge, sondern auch die in den Atemwegen bis zum Dreifachen beschleunigte Resorptionszeit eine Rolle (v. Dobranski im Tierversuch nachgewiesen). So werde auch die zuvor von Fleig und Visme stammende Aeußerung bestätigt und verständlich gemacht, daß die Tabakrauchinhalation praktisch einer intravenösen Nikotininjektion gleichkomme.

Ueber Nikotinschäden vorwiegend vom klinischen Standpunkt berichtet Assman.

Ergänzend hiezu wird von Rühl und Pehjung Lin die Frage der Kohlenoxydintoxikation bei starken Rauchern behandelt. Während bei Rauchern, die nicht inhalieren und bei Lungenrauchern

mit mäßigem Konsum keine besondere Erhöhung des CO-Gehaltes des Blutes festgestellt wurde, fand sich bei Lungenrauchern mit starkem Konsum und vor allem bei Lungenrauchern während des Rauchens ein so erheblicher CO-Gehalt im Blute (0,52 Vol.% CO bzw. 1—2 Vol.%), daß an die Möglichkeit einer CO-Vergiftung sehr wohl gedacht werden muß. Die Erscheinungen der CO-Vergiftung machten sich nun besonders im Sinne einer Beeinträchtigung der Leistungsbreite der Sauerstoffversorgung vor allem dann bemerkbar, wenn das Sauerstoffangebot an das Gewebe schon aus anderen Gründen herabgesetzt sei.

Sowohl die Erörterung der im Tabakrauch enthaltenen schädlichen Stoffe, wobei auf geringe Beimengungen von Methylalkohol usw. nicht eingegangen wurde, wie die Uebersicht über die Zunahme des Tabakverbrauches werden in ihrer Bedeutung für die Lungenkrebsentstehung durch die klinischen Beobachtungen unterstrichen. Flecksed er fand unter den männlichen Lungenkrebsträgern Tabakrauchen in 94,4% der Fälle zugegeben. Davon waren starke Raucher 68,5%. Er sieht daher die Ursache für das gewaltige Ueberwiegen der Männer über die Frauen bei den Lungenkrebskranken im Tabakmißbrauch. Die Frage, ob es sich dabei um einen Inhalationsschaden handelt, „der etwa auf eine schon im Sinne der Zellversprengung oder Zellumwandlung veränderte Bronchialschleimhaut als Reiz einwirkt oder eine ursprünglich unveränderte Schleimhaut über präkanzeröse Umwandlungen zur Krebsentwicklung bringt", oder ob man es auch hier, wie er für andere ursächliche Faktoren hervorhebt, mit einem Gefäßschaden zu tun hat, „der durch atheromatöse Veränderungen an den kleinen Arterien eines schon veränderten Gewebsbezirkes hier den Anstoß zur Krebswucherung gibt", läßt er unentschieden, glaubt aber ein Zusammenwirken beider Schädigungsformen annehmen zu können. Sei doch die begünstigende Wirkung des Tabakrauches auf die Entstehung arteriosklerotischer Gefäßveränderungen den Klinikern seit langem bekannt. Die Annahme nun, daß der Tabak und seine Verbrennungsstoffe fortgesetzt in einer gewissen Konzentration auf die Schleimhaut einwirken müssen, um als krebserregender Reiz in Frage zu kommen, läßt ihn ebenfalls die Bedeutung des Zigarettenrauchens und besonders des Inhalierens hervorheben.

Cramer findet an Hand von 133 Krankenblättern in 50 Fällen = 37,5% der Fälle von Bronchialkarzinom, daß die Patienten früher geraucht hatten. Dabei sei in 29 Fällen = 21,8% in der Anamnese besonders hervorgehoben gewesen, daß es sich um „starke Raucher" handle. Diesen Mindestzahlen gegenüber betont sie aber, daß bei Berücksichtigung der in 28 Fällen fehlenden oder nur sehr unvollständig aufgenommenen Anamnesen die Zahl

der Raucher in ihrem Material beinahe 50% und die der „starken Raucher" fast 30% betrage.

Daß aber die Ursache für diese schädigenden Substanzen, das Tabakrauchen, seit Jahrzehnten ganz erheblich zugenommen hat, geht aus statistischen Angaben über den Verbrauch von Rauchwaren hervor. So haben die Zigaretten von 7 Milliarden Stück 1910 auf 37 Milliarden Stück 1935 zugenommen (Lickint). Weiterhin hat von 1930/31 bis 1935/36 der Verbrauch der Zigarren von 7146,3 Millionen Stück auf 7848,4, der von Zigaretten von 29748 auf 37417 Millionen zugenommen, wobei die Steuereinnahmen von 624,39 auf 638,76 Millionen Reichsmark stiegen. Es wurde nicht nur mehr, sondern zudem schlechteres Kraut geraucht (siehe Neumann-Wender bei Cramer). Diese Zunahme hat nun nach den Angaben im Deutschen Reichsanzeiger über den Verbrauch von Zigarren und Zigaretten in dem am 31. März 1939 abgelaufenen Rechnungsjahr weiterhin in erschreckendem Maße angehalten. Der Zigarrenverbrauch stieg von 5,4 Milliarden Stück im Jahre 1932/33 auf 9,1 Milliarden im Jahre 1938/39, der Zigarettenverbrauch aber von 31,7 Milliarden Stück auf 47,3 Milliarden im gleichen Zeitraum. Bei den Zigarren ist aber noch zu betonen, daß die Zunahme besonders die kleinen Zigarren betraf. Während z. B. 1932/33 nur rund 25% aller gerauchten Zigarren — 1,4 Milliarden Stück — auf das kleine Format im Preise von 4—7 Pfennig entfielen, waren es 1938/39 rund 3 mal so viel, 3,9 Milliarden Stück, so daß der Anteil der kleinen Zigarren auf 43,5% im Jahre 1938/39 stieg. Diese Zunahme des kleinen Formats gerade auch bei den Zigarren erscheint besonders bedenklich, da die nach Thys von den Zigaretten angenommenen schädlichen Einwirkungen nunmehr auch von den kleinen Zigarren in zunehmendem Maße zu erwarten sind.

Schulze fand von seinen Kranken hauptsächlich das Zigarrenrauchen angegeben und hält daher die Zigarren für schädlicher als die Zigaretten; dieses besonders deshalb, da die Zigarre auch die Bedingungen der örtlichen Schädigung besser erfülle als die Zigarette. Gegenüber der durch die Teerschädigung geschaffenen oder erhöhten Geschwulstdisposition komme es bei der örtlichen Schädigung nicht auf die Konzentration der Nikotinmenge an, sondern auf eine rein mechanische Schädigung durch die gröberen Tabak- und Staubteilchen, die durch das Zigarrenrauchen eingeatmet werden und die als chronische Reize wirken.

In entsprechender Weise suchte ich auch für die Nürnberger Lungenkarzinome Zusammenhänge mit Tabakmißbrauch festzustellen. Leider fanden sich diesbezügliche anamnestische Angaben nur in 20 Fällen, so daß ich, um keinen falschen Eindruck zu vermitteln,

von einer Auswertung in Prozentzahlen absehen mußte. In fünf Fällen war dabei „kein Alkohol- und Nikotinabusus" festgestellt, 1 mal war nur „Alkohol und Nikotin gering" angegeben und 2 mal „früher viel geraucht" vermerkt. Bei den restlichen 12 Fällen handelte es sich, wenn ich der Einteilung von F. H. Müller folge, um 7 mäßige, 3 starke und 2 sehr starke Raucher, wobei besonders ein Krebsträger erwähnt werden muß, der angeblich „meistens ab 4 Uhr morgens Pfeifen und Zigarren" rauchte.

Während diese Angaben für mein Material keine sicheren Schlüsse im Sinne eines überwiegenden Einflusses des Tabakmißbrauches für die Lungenkrebsentstehung zulassen, wird dieser Zusammenhang doch in Verbindung mit den genannten anderen Mitteilungen sehr wahrscheinlich. Seele fand unter seinen 52 Fällen 19 mal starke Raucher, 6 mal mittlere Raucher, 19 mal mäßige Raucher. Cramer besonders weist auf 2 Fälle hin, in denen der Tabakmißbrauch besonders kraß in Erscheinung tritt. Müller, der sich besonders eingehend mit der Frage Tabakmißbrauch und Lungenkarzinom befaßt, stellt daher zusammenfassend fest, „daß das Tabakrauchen als eine wichtige Entstehungsursache des primären Lungenkarzinoms feststeht. Der riesenhafte Anstieg des Tabakverbrauches in den letzten Jahrzehnten ist an erster Stelle für die Zunahme des primären Lungenkarzinoms verantwortlich zu machen".

Ganz in diesem Sinne spricht auch ein Vergleich der Zunahme des Zigarettenverbrauches mit der Lungenkrebszunahme. Ich habe im statistischen Teil der Arbeit darauf hingewiesen, daß in Nürnberg im Verlauf von 25 Jahren das primäre Lungenkarzinom, bezogen auf die Gesamtsektionszahl, um das 5,9 fache zugenommen hat. In gleicher Weise ergibt sich für einen entsprechenden Zeitraum (1910—1935) für den Zigarettenverbrauch eine Zunahme um das 5,3 fache. Ohne die Bedeutung dieser Zahlen überschätzen zu wollen, muß doch die merkwürdige Uebereinstimmung auffallen.

Bei rückblickender Betrachtung aller genannten Schädlichkeiten, die mit der Lungenkrebsbildung in Zusammenhang gebracht wurden, ist auf Grund der Beobachtungen am Nürnberger Sektionsgut wie der Mitteilungen im Schrifttum abschließend festzustellen, daß nicht ein Faktor, sondern das Zusammenwirken mehrerer Schädlichkeiten für die Lungenkrebsbildung verantwortlich zu machen ist. Diese Schädlichkeiten beeinflussen teils den gesamten Organismus und schaffen oder erhöhen eine eventuell schon angeborene Disposition, teils aber führen sie am Ort ihrer Einwirkung, hier der Luftwege, zu lokalen Reaktionen. In vielen Fällen wirken sich

äußere Faktoren nach beiden Richtungen hin aus (Tabakrauch, Chromatstaub, manche Infektionskrankheiten wie Tuberkulose). Oft wird auch ein gegenseitiges Ergänzen anzunehmen sein (Staub, Abgase, Erkrankungen der Luftwege durch Infektion, Witterungsschädlichkeiten usw.). Mit Recht wird daher darauf hingewiesen, daß z. B. beim Chromatstaub der allgemeine Faktor in einer Chromschädigung des Körpers zu erblicken ist; die Rolle des örtlichen Reizes übernimmt die durch den Chromatstaub hervorgerufene Entzündung der Atmungsorgane. Da eine Pneumokoniose, eine Siderose oder Silikose immer nur örtlich wirken kann, bedürfen sie der Ergänzung durch eine den Organismus vorwiegend allgemein umstimmende Schädigung, die um so geringer sein kann, je erheblicher die angeborene Disposition ist. Immer wieder aber muß betont werden, daß in erster Linie chronische Einwirkungen notwendig sind und daß eine akute Schädigung (Trauma) nur dann in Betracht gezogen werden kann, wenn ihre unmittelbaren Folgen chronischen Charakter haben. Dabei kommt den in sehr starkem Maße einwirkenden Faktoren in gewissem Sinne geringere Bedeutung zu, da sie zu rasch die Ursache ernster gesundheitlicher Störungen, evtl. mit Todesfolge, sein können, so daß zur Krebsbildung gewissermaßen die notwendige Zeit fehlte. Seelig und Benignus fanden z. B. in ihren Versuchen über die Bildung von experimentellen Mäuselungenkrebsen, daß, wenn der eingeatmete Kohlenstaub zu viel oder zu wirksamen Teer enthielt, es zu ausgedehntem Haarausfell, Hautschäden und einer hohen Sterblichkeit kam. Noch bei 15% Teerbeimischung zum Ruß war die Sterblichkeit so hoch, daß der Versuch nicht durchgeführt werden konnte. Erst bei 10% gelang er. Demgegenüber scheinen relativ geringe, aber langdauernde Einwirkungen in der Lage zu sein, eine allmähliche, individuell in Abhängigkeit von der etwa ererbten „Krebsdisposition" früher oder später erfolgende Umstimmung des gesamten Organismus herbeiführen zu können, so daß es zur eigentlichen Krebsbildung oft nur mehr eines auslösenden, im Sinne einer Entzündung der Luftwege wirkenden Faktors bedarf, der oft in der gleichen, den gesamten Organismus beeinflussenden Schädlichkeit enthalten zu sein scheint. Die dem gesunden Organismus mögliche Abwehr der lokalen Schädigung scheint im Falle der Umstimmung verloren gegangen zu sein, so daß entzündliche Vorgänge gewissermaßen auf halbem Wege der Heilung zum Stillstand kommen, um weiterhin chronisch, mit Zeichen unvollkommener und zudem oft gestörter Regeneration, zu verlaufen. Nicht die Entzündung, die ursächlich verschiedenster Art sein kann, ist dann, obwohl diese besonders bei epidemieartigem Auftreten (Grippe) ein Ansteigen der Lungenkrebse vortäuschen kann, für die Zunahme des Lungenkrebses

verantwortlich, sondern sie stellt gewissermaßen nur den auslösenden Faktor bei einem durch die Summe der — zum Teil auch lokal wirkenden — Umweltsschädlichkeiten umgestimmten Organismus dar. Diese Summe der Umweltschäden, von denen eine Beeinflussung des Organismus, sei es in einer oder in beiden genannten Richtungen anzunehmen ist, hat besonders seit der Jahrhundertwende in größerem Maße zugenommen. Die Tatsache aber, daß davon das männliche Geschlecht durch die Berufsausübung wie durch unzweckmäßige Lebensweise (Tabakmißbrauch u. a.) besonders betroffen wird, scheint mir die besondere Zunahme des primären Lungenkarzinoms beim Manne zu erklären.

Zusammenfassung.

Das primäre Lungenkarzinom hat im Nürnberger Sektionsgut in den Jahren 1933—39 gegenüber den Jahren 1909—13 um das Sechsfache, bezogen auf die Gesamtsektionszahl, und um das Dreifache, bezogen auf die gesamten Karzinome, zugenommen, während die gesamten Karzinomfälle keine deutliche Zunahme erkennen lassen.

Unter Berücksichtigung des verschieden großen Anteils der Männer und Frauen am gesamten Sektionsgut ergibt sich ein Mehrbefallensein des männlichen Geschlechtes gegenüber dem weiblichen von 3,54 : 1.

Das durchschnittliche Alter beträgt bei den Männern 55,62 Jahre, bei den Frauen 62,44 Jahre und für beide Geschlechter, der Mehrbeteiligung der Männer entsprechend, 56,83 Jahre.

Von den 90 primären Lungenkarzinomen sind 55,56% in der linken Lunge und 44,44% in der rechten lokalisiert. Die Unterlappen sind häufiger wie die Oberlappen befallen.

Makroskopisch herrscht besonderrs der solitäre knotige Typ im Zusammenhang mit einem Bronchus, im Hilus oder nahe demselben in einem Lungenlappen gelegen, mit 86,67% vor.

Die komplizierenden Begleitkrankheiten betreffen vorwiegend die Organe des Brustkorbes und können das klinische Bild weitgehend verschleiern.

Bei 84,44% der Lungenkarzinome wurden Metastasen nachgewiesen. Die Häufigkeit der Knochen-, Gehirn- und Nebennierenmetastasen wird bestätigt.

29 mal kann die klinische Diagnose auf Lungentumor bzw. Lungenkarzinom und 13 mal der entsprechende klinische Verdacht

durch die Sektion bestätigt werden. 46,47% der Lungenkarzinome sind somit klinisch richtig diagnostiziert.

In der histologischen Gruppierung stehen die vorwiegend kleinzelligen Karzinome mit 57,78% an der ersten Stelle. Ihnen folgen die Plattenepithelkarzinome mit 32,22%.

Für die Bildung des primären Lungenkarzinoms muß auf Grund der Ergebnisse aus dem Nürnberger Sektionsgut wie der Schrifttumsangaben das Zusammenwirken mehrerer Faktoren angenommen werden, die, teils mehr allgemein umstimmend wirkend, eine Krebsdisposition schaffen oder, soweit angeboren, erhöhen, teils aber lokale Reaktionen auslösen. Beide Wirkungen werden vielfach durch die gleiche Schädlichkeit erzielt. In anderen Fällen aber ist ein gegenseitiges Ergänzen mehrerer Faktoren anzunehmen. Die Zunahme der Summe dieser Schädlichkeiten besonders seit der Jahrhundertwende sowie die Tatsache, daß davon besonders das männliche Geschlecht durch die Berufsausübung wie durch unzweckmäßige Lebensweise besonders betroffen wird, scheint die noch weiter anhaltende Zunahme des primären Lungenkarzinoms vorwiegend beim Manne hinreichend zu erklären.

Abgeschlossen August 1939.

Meinem verehrten Chef, Herrn Stadtobermedizinalrat Professor Dr. A. Lauche schulde ich für die Ueberlassung des Themas sowie des entsprechenden Untersuchungsmaterials ergebensten Dank; desgleichen Herrn Prof. Dr. E. Kirch für die gütige Uebernahme der Arbeit.

Ferner danke ich den Herren:

Stadtobermedizinalrat Prof. Dr. Kreuter, Direktor des Krankenhauses und Vorstand der Chirurgischen Klinik,

Stadtobermedizinalrat Prof. Dr. Fleck, Vorstand der psychiatrischen und Nervenklinik,

Stadtobermedizinalrat Prof. Dr. Kötschau, Vorstand der II. Medizinischen Klinik, und

Stadtobermedizinalrat Sanitätsrat Dr. Scheidemandel, Vorstand der I. Medizinischen Klinik,

für die freundliche Ueberlassung der einschlägigen Krankenblätter.

Schrifttum:

1. Akazaki, K.: Ueber das Frühstadium der Reaktion des Lungengewebes bei Einführung der verschiedenen Staubarten. Ziegler's Beiträge, Bd. 97, S. 439 f. (1936).
2. Alwens, W., Bauke, E., Jonas, W.: Auffallende Häufung von Bronchialkrebs bei Arbeitern der chemischen Industrie. Arch. Gewerbepath. u. -hygiene 7, 69 (1936). Ref. Mo. Krebsbekämpfg. 4. Jg. (1936), S. 112.
3. Assman: Ueber Nikotinschäden. Münch. med. Wschr. 1939, Nr. 12.
4. Baensch, W.: Ueber das Krebsproblem und seine Bedeutung für den gegenwärtigen Stand der Therapie (Med. Gesellschaft Leipzig). Münch. med. Wschr. 1937, S. 1036.
5. Bickel, A.: Dysoxydative Carbonurie und Krebskrankheit. Z. Krebsf. Bd. 32, S. 110 f. (1930).
6. Björkman: zit. nach Wenderoth.
7. Boehnke: Krebs und Tabak. Fortschr. Med. 1935, 629. Ref. Mo. Krebsbekämpfg. 4. Jg. (1936), S. 144.
8. Borst, M.: Pathologische Histologie. 3. Auflage, Berlin 1938.
9. Breckwoldt, R.: Zur Frage der Zunahme der Lungenkrebse. Z. Krebsf. Bd. 23, S. 128 f. (1926).
10. Briese: Zur Kenntnis des primären Lungenkarzinoms, mit statistischen Angaben. Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 23, S. 48 f. (1920).
11. Brokschmidt, W.: Die Vergesellschaftung von Lungentuberkulose mit Lungencarcinom. I.-D. Erlangen 1935.
12. Campbell, J. A.: The effects of exhaust gases from internal combustion engines and of tobacco smoke upon mice, with special reference to incidence of tumors of the lung. Brit. J. exper. Path. 17, 146—158 (1936). Ref. Z. Krebsf. Bd. 44, S. 104/105 (1936).
13. — —: Cancer of the human lung and animal experiment. J. industr. Hyg. a. Toxicol. 19, 449—462 (1937). Ref. Z. Krebsf. Bd. 47, S. 210 (1938).
14. Colloughh, H., Dalldorf, G.: Epithelial metaplasia. An experimental study. Arch. of Path. 24, 486—496 (1937). Ref. Z. Krebsf. Bd. 47, S. 232 (1938).
15. Cooper, E. R. A.: A histological investigation of the development and structure of the human lung. J. of Path. 47, 105 (1938). Ref. Z. Pathol. Bd. 71, S. 265 (1938).
16. Cramer, H.: Ueber Bronchialkarzinome der letzten 10 Jahre, ihre Aetiologie und Histologie. I.-D. Hamburg 1937.
17. — —: Zur Frage der bösartigen Lungengeschwülste. Dt. med. Wschr. 1937, II, S. 1259—1263. Ref. Z. Krebsf. Bd. 47, S. 218/19 (1938).

18. Dietrich, A.: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie. Bd. II. Leipzig 1934.
19. Dittrich: zit. nach Wenderoth.
20. Döhnert, H. R.: Experimentelle Untersuchungen zur Frage des Schneeberger Lungenkrebses. Z. Krebsf. Bd. 47, S. 209 f. (1938).
21. Dormanns, E.: Beitrag zur Frage der Zunahme der Krebskrankheit. Z. Krebsf. Bd. 39, S. 40 f. (1933).
22. Dosquet: Ueber die Metastasenbildung bei primären Lungen- und Bronchialkrebsen. Virchows Arch. Bd. 234, S. 481 f. (1921).
23. Druckrey, H.: Hypophysenvorderlappen und Krebs. Z. Krebsf. Bd. 45, S. 352 f. (1937).
24. Egbert, D. S., Geiger, A. J.: Ein Fall von Lungenasbestose und Krebs mit Autopsiebefund. Amer. Rev. Tbc. 34, 143 (1936). Ref. Mo. Krebsbekämpfg. 5. Jg. (1937), S. 24.
25. v. Eicken: Bronchialkarzinom. Neuere Ergebnisse auf dem Gebiete der Krebskrankheit. Leipzig 1937, S. 255 f.
26. Fahrig, C.: Ueber den Kohlehydratumsatz der Geschwülste und ihrer normalen Vergleichsgewebe sowie seine Beziehungen zum Milchsäurehaushalt des Körpers. Z. Krebsf. Bd. 25, S. 146 f. (1927).
27. Ferenczy, K., Matolcsy, T.: Ueber das primäre Lungencarcinom. Wien. klin. Wschr. Jg. 40, Nr. 19, S. 618—622 (1937). Ref. Z. Krebsf. Bd. 25, S. 59 (1927).
28. Feyrter, Fr.: Ueber die Masernpneumonie. Virchows Archiv. Bd. 255, S. 753 f. (1925).
29. Firle, W.: Ueber die großen Exsudatzellen und das „Epithel" in der Lungenalveole. Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 48, S. 1 f. (1935).
30. Fischer, W.: Handbuch der spez. path. An. u. Hist. Bd. III/3, Berlin 1931, S. 509 f. Die Gewächse der Lunge und des Brustfells.
31. — —: Bösartige Geschwülste bei Chinesen. Ref. Mo. Krebsbekämpfg. 4. Jg. (1936).
32. — —: Krebs und Rasse (Medizinische Gesellschaft Rostock). Münch. med. Wschr. 1937, S. 315.
33. Fischer-Wasels, B.: Metaplasie und Gewebsmißbildung. Handb. der normalen und pathol. Physiologie. Bd. XIV/2. Berlin 1927.
34. — —: Die Ursachen des primären Lungencarcinoms. Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 49, S. 145 f. (1936).
35. — —: Das primäre Lungenkarzinom (Frankf. Mediz. Gesellschaft). Münch. med. Wschr. 1936, S. 293.
36. Fleckseder, R.: Ueber den Bronchialkrebs und einige seiner Entstehungsbedingungen. Münch. med. Wschr. 1936, S. 1585 f.
37. Franow, W.: Ueber die Zunahme des primären Lungen-Carcinoms. I.-D. Würzburg 1937.
38. Frey, E. K.: Chemie und Chirurgie. Münch. med. Wschr. 1936, S. 589 f.
39. Friedrich, G.: Periphere Lungenkrebse auf dem Boden pleuranaher Narben. Virchows Arch. Bd. 304, S. 230 f. (1939).
40. Fürth, E.: Die Zunahme der Krebssterblichkeit. Z. Krebsf. Bd. 45, S. 47 f. (1937).
41. Garschin, W. G.: Ueber Differenzierungsvorschläge im Epithel der Luftwege bei Regeneration und entzündlicher Proliferation. Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 49, S. 121 (1936).
42. — — u. J. A. Pigalew: Experimentelle Untersuchungen über atypische Epithelwucherungen. Atypische Epithelwucherungen in den Lungen bei Entzündungen, die durch intrapulmonale Steinkohlenteerinjektionen hervorgerufen werden. Z. Krebsf. Bd. 33, S. 631 f. (1931).

43. El Gazayerli, M.: Observations on primary lung carcinoma. Edinburgh med. J., N. s. 43, 636—640 (1936).
Ref. Z. Krebsf. Bd. 45, S. 89 (1937).
44. v. Glinski, G.: Ueber die Zunahme des Lungenkrebses (Wissenschaftl. Verein der Aerzte zu Stettin u. seiner Umgebung u. militärische Gesellschaft Stettin). Münch. med. Wschr. 1939, S. 757.
45. Gloyne, J. R.: Zwei Plattenzellenkrebse der Lunge bei Asbestose. Tubercle 17, 5, 1935. Ref. Mo. Krebsbekämpfg. 4. Jg. (1936), S. 146.
46. Guszich, A.: Krebsiger Verschluß beider Hauptbronchi ohne auffallende Atmungsbeschwerden. Bruns Beitr. z. klin. Chir. Bd. 165, S. 77.
47. Hallemann, G.: Die Bedeutung der Blutversorgung beim Krebswachstum und die Hormontherapie. Z. Krebsf. Bd. 45, S. 88 f. (1937).
48. Hart, C. u. Mayer, E.: Kehlkopf, Luftröhre und Bronchien. Handb. der spez. path. An. u. Hist. Bd. III/1, S. 288 f. Berlin 1928.
49. Haug, P.: Krebsstatistik 1927 in Bayern. Z. Krebsf. Bd. 39, S. 272 f. (1933).
50. — —: Krebsstatistik 1928 in Bayern. Z. Krebsf. Bd. 40, S. 346 f. (1934).
51. Heilmann: zit. nach Cramer.
52. Himburg: Gehäuftes Vorkommen von Krebsfällen in einer Kleinstadt. Z. Krebsf. Bd. 23, S. 45 f. (1926).
53. Hornig, F.: Klinische Betrachtungen zur Frage des Berufskrebses der Asbestarbeiter. Z. Krebsf. Bd. 47, S. 281 f. (1938).
54. Hueck, W.: Morphologische Pathologie. Leipzig 1937.
55. Hugounenq, L.: Les carbures cancérigènes du goudron et le goudronnage des routes. Ann. Hyg. Publ., N. s. 17, 1—7 (1939).
Ref. Z. Krebsf. Bd. 48, S. 430 (1939).
56. Katz, H.: Hypophysenvorderlappen und Krebs.
Z. Krebsf. Bd. 45, S. 139 f. (1937).
57. — —: Statistischer Beitrag zur Kenntnis des Lungencarcinoms nach dem Sektionsmaterial des Heidelberger Pathologischen Instituts.
Z. Krebsf. Bd. 25, S. 368 f. (1927).
58. Kaufmann, E.: Spezielle pathologische Anatomie. 9. u. 10. Auflage. Berlin u. Leipzig 1931.
59. Kikuth, W.: Ueber Lungencarcinom. Virch. Arch. Bd. 255, S. 107 f. (1925).
60. Kirch, E.: Ueber stenosierende Bronchialgeschwülste mit konsekutiver Bronchiektasenbildung. Zbl. Pathol. Bd. 28, S. 545 f. (1917).
61. Kling, A., Samssonow, N., Heros, M.: Les Huiles légères de goudron de houille constituent un facteur étiologique du cancer primitif du poumon. Bull. Acad. Méd. Paris III. s. 119, 439-444 (1938).
Ref. Z. Krebsf. Bd. 48, S. 20 (1938).
62. Klotz, M. G.: The association of silicosis and carcinoma of the lung. Amer. J. Canc. 35, 38—49 (1939), Ref. Z. Krebsf. Bd. 48, S. 343 (1939).
63. Koelsch, Fr.: Handb. d. Berufskrankheiten. Bd. I, S. 300, Jena 1935.
64. — —: Krebs und Beruf. Mo. Krebsbekämpfg. 5. Jg. (1937), S. 7. f.
65. Koenen: zit. nach Lummerich.
66. König, F., Sassen, W.: Die krebsfördernden Grundlagen.
Z. Krebsf. Bd. 44, S. 206 f. (1936).
67. Kohler, R.: Krebsstatistik 1931 in Bayern. Z. Krebsf. Bd. 48, S. 252 f. (1938).
68. Korpássy, B.: Die Basalzellenmetaplasie der Ausführungsgänge des Pankreas. Virchows Arch. Bd. 303, S. 359 f. (1939).
69. Krasting, G.: zit. nach Schulze.

70. Kretz, J.: Die Bekämpfung der Krebsbereitschaft durch krebsfeindliche Diät. Münch. med. Wschr. 1938, S. 1739 f.
71. Kuroda, S., Kawahata, K.: Ueber die gewerbliche Entstehung des Lungenkrebses bei Generatorgasarbeitern. Z. Krebsf. Bd. 45, S. 36 f. (1937).
72. Langhans: zit. nach Katz.
73. Lauche, A.: Die Entzündungen der Lunge und des Brustfells. Handbuch der spez. path. An. u. Hist. Bd. III/1, S. 701 f. Berlin 1928.
74. Lefort, R., Béghin, R., Decoulx, P.: Cancer alvéolaire du poumon avec métastases cutanées phagédéniques. Ann. D'Anat. path. 15, Nr. 1, 59, 1938. Ref. Zbl. Pathol. Bd. 71, S. 252/53 (1938).
75. Lereboullet, P., Garnier, Courtial: Ein Fall von primärem Lungenkrebs bei einem fünfjährigen Mädchen. Presse méd, 1935, 1733. Ref. Mo. Krebsbekämpfg. 4. Jg. (1936), S. 120.
76. Leutheuser, K.: Krebsstatistik 1929 in Bayern. Z. Krebsf. Bd. 44, S. 12 (1936).
77. Lickint, Fr.: Münch. med. Wschr. 1936, S. 858/59.
78. Lindberg, K.: Ueber die formale Genese des Lungenkrebses. Separatabdruck aus: Arbeiten aus dem Pathol. Institut der Universität Helsingfors (Finnland). Neue Folge, Bd. IX, H. 1—3. Helsingfors 1935.
79. Lipschitz: zit. nach Vaandrager.
80. Lubarsch: zit. nach Stupening.
81. Luchsinger, R.: Zur Kasuistik der primär mult. malignen Tumoren (Cancroid der Stirnhaut, Bronchialcarcinom, malignes Hypernephrom, neben einem Osteochondrom der Lunge). Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 40, S. 417 f. (1930).
82. Lummerich, Fr.: Statistik der Carcinomtodesfälle nach Sektionsmaterial 1925—1934 des Allg. Krankenhauses Barmbeck in Hamburg. Z. Krebsf. Bd. 44, S. 476 f. (1936).
83. Materna: zit. nach Vaandrager.
84. Mattick, W., Burke, E.: Primary bronchogenic carcinoma from the pathologic und radiologic points of view. J. amer. med. assoc. 109, Nr. 26, 1937.
85. Matz, Ph. B.: The incidence of primary bronchiogenic carcinoma. J. amer. med. assoc. 111, 2086—2092 (1938). Ref. Z. Krebsf. Bd. 48, S. 343 (1939).
86. Matzen, N.: Krebsstatistik in Bayern (1923) und die Verwertung der Ergebnisse zur Frage der Entstehung des Krebses. Z. Krebsf. Bd. 25, S. 105 f. (1927).
87. Meyer, J.: Ueber die Zunahme der Lungenkrebse auf statistischer Basis mit Mitteilung eines Falles, in dem ein Lungenkrebs anscheinend infolge eines Echinococcus entstanden ist. I.-D. Berlin 1936.
88. Monier, Virard, Brunel: Lungenkrebs mit metastatischer Paraplegie. Paris méd. 1937, 218. Ref. Mo. Krebsbek. 5. Jg. (1937), S. 201.
89. Müller, Fr. H.: Tabakmißbrauch und Lungencarcinom. Z. Krebsf. Bd. 49, S. 57 f. (1939).
90. Nobo, P. P.: Der heutige Stand der Chirurgie des Lungenkrebses. Bol. Liga Canc. 12, 99—107 (1937). Ref. Z. Krebsf. Bd. 47, S. 257 (1939).
91. Nordmann, M.: Der Berufskrebs der Asbestarbeiter. Z. Krebsf. Bd. 47, S. 288 f. (1938).
92. Pee, D.: Ueber einen Fall von Karzinosarkom der Lunge mit Kalkkugeln. I.-D. Kiel 1936.
93. Peller, S.: Die säkulare Krebskurve. Z. Krebsf. Bd. 40, S. 465 f. (1934).

94. — —: Zu- oder abnehmende Krebsbedrohung im Lichte der Statistik und neuer Beobachtungen. Z. Krebsf. Bd. 45, S. 437 f. (1937).
95. Penecke, R.: Zum Vorkommen des Bronchialkrebses in Cieszyn (pol. Teschen) (poln. Schlesien). Mo. Krebsbek. 5. Jg. (1937), S. 309 f.
96. Pentimalli, F.: Ueber den Stoffwechsel des regenerierenden Gewebes. Z. Krebsf. Bd. 25, S. 347 f. (1927).
97. Perfiljev, P.: Ueber die Zunahme der Erkrankungen an primärem Lungenkrebs. Russkaja klinika, Bd. 7, Nr. 35, S. 315—325, 1927. Ref. Z. Krebsf. Bd. 25, S. 42 (1927).
98. Peters, W.: zit. nach Lummerich.
99. Pfeil, E.: Lungentumoren als Berufserkrankung in Chromatbetrieben. Dt. med. Wschr. 1935, II, 1197—1200. Ref. Z. Krebsf. Bd. 44, S. 103 (1936).
100. Pigerstorfer, W.: Ueber einen Fall von Bronchuskarzinom am Orte eines früheren Traumas. Wien. Arch. inn. Med. 30, 71. Ref. Mo. Krebsbekämpfg. 5. Jg. (1937), S. 230.
101. Poppert, L.: zit. nach Brokschmidt.
102. Probst, R.: Die Häufigkeit des Lungencarcinoms. Statistische Untersuchungen am Material des pathol. Institutes der Universität Zürich. Z. Krebsf. Bd. 25, S. 431 f. (1927).
103. Roussy, G.: Le goudronnage des routes peut-il être considéré comme une des causes de recrudescence du cancer pulmonaire? Bull. Acad. Méd. Paris, III, S. 120, 181—190 (1938). Ref. Z. Krebsf. Bd. 48, S. 264/65 (1939).
104. Rühl, A., Pehjung Lin: Zur Frage der Kohlenoxydintoxikation bei starken Rauchern. Dt. med. Wschr. Nr. 13, 1936.
105. Sauerbruch, F.: Die Stellung der Chirurgie zur Strahlentherapie bösartiger Geschwülste (Referat). (29. Tagung der deutschen Röntgengesellschaft München.) Münch. med. Wschr. 1938, S. 1493.
106. Sauerbruch, E., Knake, E.: Die Bedeutung von Sexualstörungen für die Entstehung von Geschwülsten. Z. Krebsf. Bd. 44, S. 223 (1936).
107. Saupe, E.: Ueber die Behandlung des Lungenkrebses. Die Medizinische Welt. 1938, S. 268.
108. Schaffer, J.: Lehrbuch der Histologie und Histogenese. Leipzig 1933.
109. Schäfer, A.: Multizentrische Krebsentstehung in einer Cystenlunge. Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 53, S. 263 (1939).
110. Schmidtmann, M.: Ueber chemische Autoabgasschäden. Untersuchungen am Dieselmotor. Arch. Gewerbepath. 1937, 8, 1—13. Ref. Mo. Unfallheilkunde. 1938, S. 336.
111. — —: Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung des Lungenkrebses (Sitzung der Frankfurter medizinischen Gesellschaft). Münch. med. Wschr. 1936, Nr. 293.
112. Schmorl: Ueber den Schneeberger Lungenkrebs. Verh. d. Dt. Path. Ges. Göttingen (19. Tagung), 1923, S. 192 f.
113. Schoen, R., Naumann, W.: Zur Klinik und Frühdiagnose des Bronchialkrebses. Mo. Krebsbekämpfg. 5. Jg. (1937), S. 265 f.
114. Schnörcher, F.: Unfallheilkunde. M. m. Wschr. 1936, S. 1366 f.
115. Schreiber, A.: Die Häufigkeit der Krebserkrankungen in Frankfurt a. M. in den Jahren 1906—1935 mit besonderer Berücksichtigung des primären Lungenkrebses. I.-D. Frankfurt a. M. 1936.
116. Schulze, H. H.: Häufigkeit und Ursachen der primären Lungenkarzinome. I.-D. Würzburg 1937.
117. Seele, H.: Das primäre Lungenkarzinom. I.-D. Berlin 1936.

118. Seelig, M. G., Benignus, E.: The production of experimental cancer of the lung in mice. Amer. J. Canc. 33, 549—554 (1938). Ref. Z. Krebsf. Bd. 48, S. 171 (1938).
119. Siegmund, H.: Krebsentwicklung in Bronchiektasen. Bemerkungen über die Metaplasie des Bronchialepithels. Virchows Arch. Bd. 236, S. 191 f. (1921).
120. Stahr, H.: Vom Lungenkrebs. Mo. Krebsbek. 5. Jg. (1937), S. 177 f.
121. Stähelin, zit. nach Cramer.
122. Strada: zit. nach Cramer.
123. Strauss: zit. nach Stahr.
124. Stupening, W.: Ueber die Häufigkeit der Krebserkrankung. Erste vollständige Krebsstatistik des Deutschen Reiches in den letzten 30 Jahren. Z. Krebsf. Bd. 46, S. 175 f. (1937).
125. Thys, F.: Zur Aetiologie des Bronchialkrebses. Rev. belge Sci. med. 1935, H. 4, 640. Ref. Mo. Krebsbekämpfg. 4. Jg. (1936), S. 113.
126. Tsutomi, T.: Statistical observation of eleven cases of pulmonal cancer. Bull. nav. med. Assoc. (Tokyo) 25, engl. Zusammenfassung 59—62 (1936). Ref. Z. Krebsf. Bd. 45, S. 88 (1937).
127. Uthmöller, H.: Die Zunahme der primären Lungenkrebse. I.-D. Kiel 1936.
128. Vaandrager, F. G.: Het primair boosardig longgezwel in Nederland. I.-D. Utrecht 1932.
129. Verga, P., Botteri, G.: Il carcinoma primitivo del polmone (Studio anatomo-istologico e clinico). Ref. Z. Krebsf. Bd. 37, S. 21 (1932).
130. Vorwald, A. J., Karr, J. W.: Pneumoconiosis and pulmonary carcinoma. Amer. J. Path. 14. 49—58 (1938). Ref. Z. Krebsf. Bd. 48, S. 9 (1938).
131. Wackerbauer, K.: Krebsstatistik 1926 in Bayern. Z. Krebsf. Bd. 25, S. 281 f. (1932).
132. Wahl, St.: Ueber die Zunahme des Lungencarcinoms. Z. Krebsf. Bd. 25, S. 302 f. (1927).
133. Wasch, M. G., Epstein, B. S.: Bronchogenic carcinoma. An analysis of 54 cases with a roentgenological classification.. Amer. J. med. Sci. 190, 362—371 (1935). Ref. Z. Krebsf. Bd. 43, S. 162 (1936).
134. Weber, F.: Ein Karzinosarkom der Lunge. Zbl. Pathol. Bd. 72, S. 113 (1939).
135. Weissmann, S.: Ueber das diffuse primäre Alveolarepithelcarcinom der Lunge. Frankf. Zschr. f. Path. Bd. 47, S. 534 f. (1935).
136. Welte, F.: Krebsstatistik 1924 in Bayern. Z. Krebsf. Bd. 32, S. 566 f. (1930).
137. — —: Krebsstatistik 1925 in Bayern. Z. Krebsf. Bd. 33, S. 600 f. (1931).
138. Wenderoth, H.: Intrathorakale Luftverschiebung. Münch. med. Wschr. 1938, S. 740 f.
139. Wessels, A.: Krebsstatistik 1930 in Bayern. Z. Krebsf. Bd. 45, S. 355 f. (1937).
140. Willis, R. A.: A metastatic deposit of bronchial carcinoma in a hydrocele misdiagnosed "Endothelioma". J. of Path. 47, 35, 1938. Ref. Zbl. Pathol. Bd. 71, S. 264/65 (1938).
141. Wolf: zit. nach Probst.
142. v. Zalka, E.: Ueber die Häufigkeit des Lungencarcinoms und die Ursachen dieser Vermehrung. Z. Krebsf. Bd. 26, S. 130 (1928).

Lebenslauf.

Als Sohn des kaufm. Angestellten Gottfried Vonend und dessen Ehefrau Christine Vonend, geb. Streb, wurde ich am 13. August 1912 in Ansbach geboren. Von 1918 bis 1925 besuchte ich die Volksschule in Ansbach. Nach dreijährigem Besuch der dortigen Realschule trat ich wegen Versetzung der Eltern nach Nürnberg in die 4. Klasse des Reformgymnasiums daselbst ein, welches ich nach sechsjährigem Besuch als Abiturient am 17. März 1932 verließ.

Das Studium der Medizin begann ich an der Universität Erlangen. Nach der ärztlichen Vorprüfung am 4. August 1934 studierte ich in Heidelberg und Tübingen und beschloß das Studium in Erlangen mit der ärztlichen Prüfung am 6. Dezember 1937.

Im Anschluß hieran war ich zunächst 5 Monate lang als Praktikant an der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik in Erlangen tätig. Die weiteren Monate des praktischen Jahres verbrachte ich an der Chirurgischen bzw. II. Medizinischen Klinik des Allg. Krankenhauses in Nürnberg.

Nach der Bestallung als Arzt am 29. März 1939 war ich zunächst als Gastarzt am Pathologischen Institut des Allg. Krankenhauses in Nürnberg tätig. Seit 1. September 1939 bin ich hier als Volontärarzt beschäftigt.